

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR  
Mozartstrasse 17  
80336 München  
ALLEMAGNE

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 07 June 2001 (07.06.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>Applicant's or agent's file reference</b> ICB-0100WK	
<b>International application No.</b> PCT/DE00/03254	<b>International filing date</b> (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input checked="" type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address MÜLLER, Holger Hubertstrasse 11 48155 Münster Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address MÜLLER, Holger Dechant-Wessing-Strasse 1 45663 Recklinghausen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Jocelyne Rey-Millet Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR  
Mozartstrasse 17  
80336 München  
ALLEMAGNE

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 09 octobre 2001 (09.10.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>Applicant's or agent's file reference</b> ICB-0100WK	
<b>International application No.</b> PCT/DE00/03254	<b>International filing date</b> (day/month/year) 15 septembre 2000 (15.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
<b>Name and Address</b> SCHMALE, Udo Oranienstrasse 43 48429 Rheine Germany	<b>State of Nationality</b> DE	<b>State of Residence</b> DE
	<b>Telephone No.</b>	
	<b>Facsimile No.</b>	
	<b>Teleprinter No.</b>	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
<b>Name and Address</b> SCHMALE, Udo Winnlohstrasse 12 45663 Recklinghausen Germany	<b>State of Nationality</b> DE	<b>State of Residence</b> DE
	<b>Telephone No.</b>	
	<b>Facsimile No.</b>	
	<b>Teleprinter No.</b>	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	<b>Authorized officer</b>  Jocelyne REY-MILLET
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38





PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing:

22 March 2001 (22.03.01)

International application No.:

PCT/DE00/03254

Applicant's or agent's file reference:

ICB-0100WK

International filing date:

15 September 2000 (15.09.00)

Priority date:

15 September 1999 (15.09.99)

Applicant:

MÜLLER, Holger et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

29 January 2001 (29.01.01)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

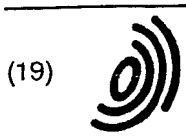
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38





Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 0 905 229 A2

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
31.03.1999 Patentblatt 1999/13

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C12M 1/34

(21) Anmeldenummer: 98116298.5

(22) Anmeldetag: 28.08.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:  
• Büchs, Jochen, Prof. Dr.-Ing.  
52074 Aachen (DE)  
• Anderlei, Tibor  
52064 Aachen (DE)

(30) Priorität: 01.09.1997 DE 19738078

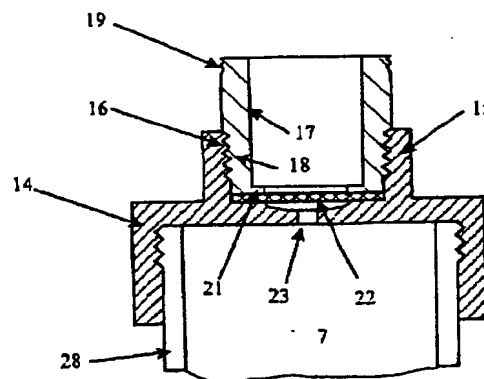
(71) Anmelder:  
Büchs, Jochen, Prof. Dr.-Ing.  
52074 Aachen (DE)

(74) Vertreter:  
Kohlmann, Kai, Dipl.-Ing.  
Wallstrasse 46  
52064 Aachen (DE)

(54) **Verfahren und Vorrichtung zur Ermittlung und Überwachung des physiologischen Zustandes mikrobieller Kulturen**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Überwachung des physiologischen Zustandes mikrobieller Kulturen in einem geschüttelten Meßkolben unter sterilen Bedingungen, wobei der Meßkolben in einer Spülphase zur Versorgung der mikrobiellen Kulturen mit Gas durchströmt wird, anschließend in einer Meßphase der Gasstrom in den Gasraum des Meßkolbens mit mindestens einem Absperrmittel unterbrochen und mit mindestens einem Meßwertgeber mindestens eine für die Atmungsaktivität der Kultur aussagekräftige Meßgröße erfaßt wird, die nach Umsetzung in ein elektrisches Signal in einem Steuerrechner verarbeitet wird. Außerdem betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

Erfindungsgemäß wird vorgeschlagen, daß jede Meßgröße durch eine sterile Trennung zwischen dem Gasraum des Meßkolbens und dem Meßwertgeber hindurch erfaßt wird.



A

Figur 2

## Beschreibung

- [0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung und Überwachung des physiologischen Zustandes mikrobieller Kulturen durch quasikontinuierliche Messung der Atmungsaktivitäten in einem geschüttelten Meßkolben unter sterilen Bedingungen, wobei der Meßkolben in einer Spülphase zur Versorgung der mikrobiellen Kulturen mit Gas durchströmt wird, anschließend in einer Meßphase der Gasstrom in den Gasraum des Meßkolbens mit mindestens einem Absperrmittel unterbrochen und mit mindestens einem Meßwertgeber mindestens eine für die Atmungsaktivität aussagekräftige Meßgröße erfaßt wird, die nach Umsetzung in ein elektrisches Signal in einem Steuerrechner verarbeitet wird. Außerdem betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.
- [0002] Aus der DE 44 15 444 A1 ist ein derartiges Verfahren sowie eine Vorrichtung zu dessen Durchführung bekannt. Der Abfall des Sauerstoffpartialdruckes in dem Gasraum des über ansteuerbare Ventile geschlossenen Meßkolbens wird mittels einer sterilisierbaren  $pO_2$ -Elektrode gemessen und in dem Steuerrechner in die Sauerstofftransferrate (OTR) umgerechnet. Weitere für die Atmungsaktivität der Kultur aussagekräftige Meßgrößen lassen sich mit dem bekannten Verfahren und der Vorrichtung nicht ermitteln. Daher lassen sich einige, für die Ermittlung und Überwachung des physiologischen Zustandes der mikrobiellen Kultur wichtige Fragen, wie beispielsweise das Vorliegen einer Sauerstofflimitierung bzw. die Art der verstoffwechselten Kohlenstoffquelle, nicht beantworten.
- [0003] Nachteilig bei dem bekannten Verfahren und der Vorrichtung zu dessen Durchführung ist, daß ein Ausfall der  $pO_2$ -Elektrode zum vollständigen Abbruch des Versuchs zwingt, da sie nicht gewechselt werden kann, ohne die Kultur zu kontaminieren.
- [0004] Außerdem ist die Genauigkeit der Messung vielfach nicht ausreichend, da zur exakten Berechnung der Sauerstofftransferrate (OTR) der Respirationsquotient (RQ) möglichst während der gesamten Messung bekannt sein sollte.
- [0005] Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu dessen Durchführung vorzuschlagen, die die vorgenannten Nachteile nicht aufweist.
- [0006] Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1 und 8 gelöst. Die erfindungsgemäße Maßnahme erhöht auf verblüffend einfache Art und Weise wirkungsvoll die Meßgenauigkeit des Verfahrens und der Vorrichtung. Dies ist besonders bei schwach atmenden mikrobiellen Kulturen wichtig.
- [0007] Das Verfahren erlaubt erstmals den Einsatz nicht sterilisierbarer Meßwertgeber (Sterilisierungsbedingungen:  $T=121^\circ C$ ,  $p(\text{absolut})=2\text{bar}$ ), so daß nun auch kompaktere und damit leichtere Meßsonden verwendet werden können, die zudem wesentlich genauer arbeiten und eine bessere Auflösung aufweisen.
- [0008] Ein weiterer Vorteil besteht darin, defekte Meßwertgeber während eines Versuchs auswechseln zu können, ohne die im Meßkolben befindliche mikrobielle Kultur zu kontaminieren.
- [0009] Schließlich ist es aufgrund der steriltechnischen Trennung nicht mehr erforderlich, die Meßwertgeber während des Sterilisierens des Meßkolbens zwischen zwei Versuchen von ihrer Energieversorgung zu trennen. Infolgedessen entfällt die bei dem bisherigen Verfahren und der zugehörigen Vorrichtung notwendige Polarisationszeit der Meßwertgeber, so daß die Messung sofort nach Abschluß der Sterilisation gestartet werden können.
- [0010] In einer Ausgestaltung der Erfindung nach Anspruch 2 wird neben der mit dem bekannten Verfahren bereits ermittelten Sauerstofftransferrate (OTR) nun auch gleichzeitig eine weitere für die Ermittlung und Überwachung des physiologischen Zustandes mikrobieller Kulturen wichtige Meßgröße, die Kohlendioxidtransferrate (CTR), erfaßt. Hierzu wird ein Kohlendioxidmeßwertgeber eingesetzt, der vorzugsweise nach dem Infrarotprinzip arbeitet.
- [0011] Durch die erfindungsgemäße Maßnahme, den Gasraum steriltechnisch von dem Meßwertgeber zu trennen, ist alternativ der Gebrauch von hochpräzisen, jedoch nicht sterilisierbaren Miniaturdrucksensoren möglich. Mit dem Drucksensor bestimmt man den Gesamtdruck im Gasraum des Meßkolbens. Während der Meßphase kann sich der Gesamtdruck ändern, wenn z.B. die mikrobielle Kultur mehr Sauerstoff einatmet als Kohlendioxid ausatmet. Mit dem parallel gemessenen Sauerstoffkonzentrationsabfall oder Sauerstoffpartialdruckabfall als Meßgröße für die Sauerstofftransferrate (OTR) wird die Kohlendioxidkonzentrationsänderung, und damit die Kohlendioxidtransferrate (CTR) vom Steuerrechner ermittelt.
- [0012] Die gleichzeitige Ermittlung der Kohlendioxidtransferrate (CTR) ermöglicht es, daß im Steuerrechner aus der gemessenen Sauerstofftransferrate sowie der Kohlendioxidtransferrate der Respirationsquotient der mikrobiellen Kultur errechnet wird. Aufwendige Fermentationen in gerührten Bioreaktoren (Fermentervolumen  $>1L$ , mit Abgasanalytik), die bisher für die Bestimmung des Respirationsquotienten (RQ) nötig waren, sind nun nicht mehr notwendig. Da geschüttelte Meßkolben einfacher zu handhaben sind (schnell sterilisierbar, kleine Füllmenge, kleines Gewicht in großer Zahl parallel betreibbar) als gerührte Fermenter, lassen sich bei der RQ-Bestimmung mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Zeit und Kosten einsparen. Weiterhin liefert die laufende Berechnung des Respirationsquotienten (RQ) fortlaufend Informationen, beispielsweise über die Art der Nährstoffquelle, die von den mikrobiellen Kulturen assimiliert wird bzw. über die gerade dominierende Stoffwechselreaktion.
- [0013] Mit dem kontinuierlich errechneten Respirationsquotienten (RQ) kann außerdem die Zusammensetzung des Spülgases besser als bei dem bekannten Verfahren der Zusammensetzung in einem normalen, konventionellen Schüttelkolben angeglichen werden. Folglich lassen sich die Meßergebnisse des erfindungsgemäßen Verfahrens korrekt auf

Aufgabe:  
Sterilhaltung  
Austausch  
Option

Bezug an  
 $pO_2$ -Elektrode

$CO_2$ -Messung

die Verfahren mit normalen konventionellen Schüttelkolben übertragen.

[0014] Schließlich bietet das erfindungsgemäße Verfahren in Ausgestaltung der Ansprüche 2 und 3 die Möglichkeit, nicht nur die Sauerstoff- und Kohlendioxidtransferrate zu ermitteln und den Respirationskoeffizienten zu errechnen, sondern auch eine Fermentation in geschüttelten Meßkolben nach einer dieser Größen zu regeln. Als Stellgröße kann beispielsweise die Gaszusammensetzung im Gasinnenraum fungieren.

[0015] Eine mikrobielle Kultur gerät in Sauerstofflimitierung, wenn die gelöste Sauerstoffkonzentration in der mikrobiellen Kulturlösung unter einen für diese Kultur kritischen Wert fällt. Die Sauerstofflimitierung wirkt sich wie folgt auf die mikrobielle Kultur aus:

- Die Kultur wächst langsamer, wird aber ansonsten nicht beeinflusst.
- Die Kultur schaltet teilweise auf einen anaeroben Stoffwechselweg um und bildet ungewollte Nebenprodukte (z.B. Lactat, EtOH, usw.).
- Die Kultur schaltet ihren Wertproduktstoffwechsel vollkommen ab oder um.
- Die Kultur stirbt ab.

[0016] Alle vier Fälle sind in der industriellen Fermentation nicht erwünscht. Daher ist es wichtig, eine Sauerstofflimitierung zu erkennen und zu vermeiden.

[0017] Die zur Beurteilung mikrobieller Kulturen wichtige Frage, ob eine Sauerstofflimitierung vorliegt, läßt sich mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens in Ausgestaltung des Anspruchs 4 beantworten. Hierzu wird vorzugsweise in der Meßphase der Sauerstoffpartialdruck mit einer pO<sub>2</sub> - Elektrode gemessen und aus dem zeitlichen Verlauf des Signals der pO<sub>2</sub> - Elektrode mit Hilfe des Steuerrechners eine Sauerstofflimitierung signalisiert: Bei einem linearen Abfall des Signals liegt keine Sauerstofflimitierung vor. Eine logarithmische Form der Abfallkurve deutet indes auf eine Sauerstofflimitierung hin.

[0018] Eine weitere Steigerung der Meßgenauigkeit läßt sich erzielen, wenn durch eine Betriebsweise der herkömmlichen, an sich bekannten Magnetventile gemäß den Merkmalen des Anspruchs 5 deren schädliche Wärmeentwicklung verringert wird.

[0019] Die Wärmeentwicklung läßt sich außerdem dadurch reduzieren, wenn sowohl der Einlaß als auch der Auslaß für das Spülgas als Absperrmittel herkömmliche 3/2 Wege-Magnetventile aufweisen, die während der Meß- und der Spülphase mit dem Spülgas durchströmt werden.

[0020] Um die Dichtigkeit der Meßkolben zu testen, wird in einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung vorgeschlagen, daß vor der Ermittlung und Überwachung des physiologischen Zustandes einer mikrobiellen Kultur der Meßkolben mit einem Spülgas, beispielsweise Stickstoff, gespült wird und nach dem Schließen der Absperrmittel, beispielsweise der Magnetventile, von Aus- und Einlaß mit mindestens einem der Meßwertgeber, beispielsweise einen Sauerstoffsensoren, in Verbindung mit dem Steuerrechner eine etwaige Änderung der Zusammensetzung des Spülgases signalisiert wird.

[0021] Bleibt die Zusammensetzung des Spülgases gleich, ist der Meßkolben dicht und die Messung kann gestartet werden. Ändert sich die Zusammensetzung, müssen die Dichtungen der Meßkolben überprüft werden. Mit dieser Methode läßt sich zuverlässig sicherstellen, daß keine Meßwerte aufgrund von Undichtigkeiten der Meßkolben verfälscht werden.

[0022] Eine vorteilhafte Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens ergibt sich aus den Merkmalen des Anspruchs 8.

[0023] Wenn das Trennmittel als Sterilfilter ausgebildet ist und der Meßwertgeber in eine an dem Meßkolben angeordnete Halterung einsetzbar ist, ist es möglich, den Meßkolben ohne die Meßwertgeber zu sterilisieren. Erst nach der Sterilisation werden die Meßwertgeber wieder eingesetzt und sind sofort einsatzbereit.

[0024] Eine optische Erfassung der Gaskonzentration ermöglicht eine Vorrichtung nach Anspruch 10.

[0025] Das mit dem Schütteltablar zu bewegendes Gewicht und die Kosten der Vorrichtung lassen sich reduzieren, indem der Auslaß für das Spülgas und das dem Auslaß zugeordnete Absperrmittel als Diffusionsrohr mit einer Mindestlänge von 10 mm ausgebildet ist. Außerdem reduziert sich die Störanfälligkeit der Vorrichtung durch den Fortfall eines mechanischen Absperrmittels im Auslaß.

[0026] Das Diffusionsrohr ist beim Schließen des Absperrmittels am Einlaß mit einem Gas bekannter Zusammensetzung gefüllt. Während der Messung finden Druck- und Konzentrationsausgleichsvorgänge zwischen Gasinnenraum und Umgebung statt, die im Steuerrechner berücksichtigt werden, so daß auch ohne ein Ventil im Auslaß genaue Atmungsraten bestimmt werden können. Das Diffusionsrohr kann eine Füllung, beispielsweise Watte, enthalten, die zugleich als Sterilbarriere für den Auslaß dient.

[0027] Eine weitere Steigerung der Meßgenauigkeit läßt sich erzielen, indem anstelle der herkömmlichen Magnetventile an sich bekannte Niedrig-Energie-Ventile, zum Beispiel Impuls- oder Niederwattventile, an dem Ein- und/oder Auslaß des Meßkolbens vorgesehen werden.

[0028] Der Einsatz von Impulsventilen reduziert eine unerwünschte Wärmeentwicklung an den Ventilen, da nur zum

Schalten Energie benötigt wird. Da der Schaltvorgang nur Sekundenbruchteile dauert, wird fast keine Wärmeleistung vom Impulsventil abgegeben.

[0029] Um die stör anfälligen, weil einer dauernden Belastung durch die Schüttelbewegung ausgesetzten, Kabelverbindungen zu den Absperrmitteln zu vermeiden, hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, die Energie zu deren Betätigung von der ruhenden Umgebung auf das Schütteltablar drahtlos zu übertragen. Zur drahtlosen Energieübertragung kommt beispielsweise ein System aus einer Solarzelle und einer Lichtquelle oder ein induktives Energieübertragungssystem in Frage.

[0030] Die Übertragungssicherheit der elektrischen Signale von den Meßwertgebern zu dem Steuerrechner läßt sich dadurch erhöhen, daß Verstärker der Meßwertgeber und Analog/Digital-Wandler für die analogen elektrischen Signale der Meßwertgeber auf dem Schütteltablar angeordnet sind. Diese Maßnahme bewirkt, daß nur digitale elektrische Signale das Schütteltablar verlassen, die bekanntlich wesentlich unempfindlicher als die analogen Signale sind.

[0031] Die Betriebssicherheit der erfindungsgemäßen Vorrichtung läßt sich wirksam steigern, indem die Übertragung der elektrischen Signale der Meßwertgeber drahtlos ist, beispielsweise mit einem Infrarot-Sender-Empfänger-System oder einer Funkstrecke. Außerdem wird die Handhabung der Meßkolben durch eine drahtlose Signalübertragung vereinfacht, wenn die elektrischen Signale bereits vom Meßwertgeber ausgehend übertragen werden. Ein Verkabeln der Meßwertgeber entfällt, beispielsweise wenn man die Meßkolben von dem Schütteltablar nimmt, um die Kultur anzupflanzen.

[0032] Nachfolgend wird die Erfindung anhand der Figuren 1 bis 5 näher erläutert:

[0033] Fig. 1 zeigt eine prinzipielle Darstellung einer Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Die Vorrichtung besteht im wesentlichen aus Meßkolben 1, die auf einem Schütteltablar 2 angeordnet sind. Jeder Meßkolben 1 besitzt einen Einlaß 3 sowie einen Auslaß 4 für ein Spülgas. Sowohl der Ein- als auch der Auslaß 3, 4 sind durch ein Magnetventil 5, 6 während der Meßphase verschließbar.

[0034] Oberhalb der Kultur sind an den Meßkolben 1 ein Meßwertgeber 8 in Form einer Sauerstoffmeßsonde sowie ein Meßwertgeber 9 in Form einer Kohlendioxidmeßsonde angeordnet. Zwischen beiden Meßwertgebern 8, 9 und dem Gasraum 7 ist ein in Figur 1 nicht erkennbares, jedoch detailliert in den Figuren 2 und 3 dargestelltes steriles Trennmittel angeordnet.

[0035] Die in Figur 1 gestrichelt dargestellten Linien deuten die Übertragungswege der elektrischen Signale der Meßwertgeber 8 bzw. 9 und einer Gasmischbatterie 11 sowie der Energie zu den Magnetventilen 5, 6 an. Die Verarbeitung der elektrischen Signale der Meßwertgeber 8, 9 sowie die Ansteuerung der Ventile 5, 6 und der Gasmischbatterie 11 erfolgt über einen Steuerrechner 12. Ferner befinden sich im Ein- und Auslaß 3, 4 Sterilfilter 13.

[0036] Die steriltechnische Trennung der Sauerstoffmeßsonde 8 wird nachfolgend anhand von Figur 2 erläutert. Außen auf einem Ansatz 28 des Meßkolbens 1 ist ein Verbindungsstück 14 aufgeschraubt. An dem Verbindungsstück 14 ist ein Stutzen 15 mit einem Innengewinde 16 angeformt, das ein zylindrisches Haltestück 17 mit jeweils an den Stirnseiten angeordneten Außengewinden 18, 19 aufnimmt. Vor dem Einschrauben des Haltestücks 17 in den Stutzen 15 wird ein handelsüblicher Sterilfilter 22 in den Stutzen 15 eingelegt. Wie insbesondere aus Figur 2 (A) ersichtlich, kommuniziert der Gasraum 7 über einen sich trichterförmig in Richtung des Sterilfilters 13 erweiternden Durchlaß 23 mit dem durch die Sauerstoffmeßsonde gasdicht abgeschlossenen Innenraum 24 des Haltestücks 17. Anschließend wird das Haltestück 17 stirnseitig mit einem Deckel 25 verschlossen.

[0037] Die Ausführungsform nach Figur 3 unterscheidet sich von der nach Figur 2 darin, daß anstelle einer elektrochemischen Sauerstoffmeßsonde (8) ein optoelektronischer Meßwertgeber für die Bestimmung der Sauerstoffkonzentration Einsatz findet. Anstelle des Sterilfilters 22 ist das Trennmittel als eine Scheibe 26 ausgebildet auf deren dem Gasraum 7 zugewandten Seite eine Indikatorschicht 27 aus Fluoreszenzfarbstoff dauerhaft aufgebracht ist. Ändert sich die Sauerstoffkonzentration im Gasinnenraum 7, reagiert die Indikatorschicht 27 mit einer Änderung der durch sie ausgesandten elektromagnetischen Strahlung im optischen Bereich. Damit ändert sich das von dem optoelektronischen Meßwertgeber 8 abgegebene elektrische Signal.

[0038] Wie bereits eingangs erwähnt, kann in einer Ausführung der Erfindung, wie sie Figur 1 zeigt, eine Sauerstofflimitierung erkannt werden, ohne die Gelöst-Sauerstoffkonzentration in der Kulturlösung direkt zu messen.

[0039] Die Sauerstofftransferrate (OTR) berechnet sich wie folgt:

$$OTR = \frac{dp_{O_2}}{dt} \cdot \frac{V_g}{V_R \cdot R \cdot T} \quad \text{Formel 1}$$

$dp_{O_2}/dt$  Differentialquotient [bar/min]  
 $V_g$  Gasvolumen des Meßkolbens [ml]

*Polster  
Runde*

$V_f$  Flüssigkeitsvolumen des Meßkolbens [ml]  
 $T$  Temperatur [K]  
 $R$  Gaskonstante [bar·l/mol/K]

- 5 [0040] Aus der Form der Abfallkurve des Sauerstoffpartialdrucks in der Meßphase läßt sich entnehmen, ob der Sauerstofftransport von der Sauerstoffverbrauchsgeschwindigkeit der Mikroorganismen (reaktionslimitiert) abhängt oder von dem Stoffübergang (Gasphase zu Flüssigphase) (stoffübergangslimitiert). Im ersten Fall ist der Sauerstoffverbrauch unabhängig von dem treibenden Partialdruckgefälle, d.h. der Differentialquotient aus der Formel 1 kann durch einen Differenzenquotient ersetzt werden:

$$\frac{\Delta p_{O_2}}{\Delta t} = OTR \cdot \frac{V_f \cdot R \cdot T}{V_g} \quad \text{Formel 2}$$

[0041] Formel 2 zeigt, daß bei einem linearen Sauerstoffpartialdruckabfall in der Meßphase keine Sauerstofflimitierung der Kultur vorliegt, wie dies das Diagramm in Figur 4 zeigt.

[0042] Liegt eine Sauerstofflimitierung vor (stoffübergangslimitiert), so ist der Sauerstoffverbrauch nicht mehr unabhängig von dem treibenden Partialdruckgefälle und die Gleichung für den Partialdruckabfall in der Meßphase sieht wie folgt aus:

$$\frac{\ln \frac{p_{O_2}}{p_{O_1}}}{\Delta t} = k_{La} \cdot \frac{V_f \cdot R \cdot T}{V_g \cdot H_e} \quad \text{Formel 3}$$

$k_{La}$  volumetrischer Stoffdurchgangskoeffizient [1/h]  
 $H_e$  Henry'sche Konstante [bar·l/mol]  
 $p_{O_1}$  Sauerstoffpartialdruck am Anfang der Meßphase [bar]  
 $p_{O_2}$  Sauerstoffpartialdruck am Ende der Meßphase [bar]

[0043] Diese Abhängigkeit von dem treibenden Partialdruckgefälle führt zu einer nicht linearen Kurvenform (vgl. Figur 4).

[0044] Werden an dem Ein- und Auslaß der Vorrichtung handelsübliche Magnetventile (3/2-Wegeventile) 5, 6, wie aus Figur 5 erkennbar, benutzt, kann durch Koppeln der Magnetventile 5, 6 eine Kühlwirkung erzielt werden. Hierzu verbindet man den Ausgang A1 (stromlos offen) des Magnetventils 5 am Einlaß 3 mit dem Ausgang A1 des Magnetventils 6 am Auslaß 4. Hierdurch wird sichergestellt, daß während der Meßphase (die Ventile sind stromlos) die Ventile 5, 6 mit Gas durchströmt werden. Das Durchströmen der Ventile 5, 6 bewirkt, daß sie schneller abkühlen, da sie sich während der Spülphase (Ventile werden mit Strom versorgt) erwärmt haben. Durch dieses Verfahren, wird die Wärme nicht an den Gasraum 7 des Meßkolbens 1 abgegeben, sondern an das Spülgas, welches die Magnetventile 5, 6 durchströmt.

Bezugszeichenliste:	
Meßkolben	1
Schütteltablar	2
Einlaß Spülgas	3
Auslaß Spülgas	4
Magnetventil Einlaß	5
Magnetventil Auslaß	6

(fortgesetzt)

Bezugszeichenliste:	
Gasraum	7
Meßwertgeber (Sauerstoffmeßsonde)	8
Meßwertgeber (Kohlendioxidmeßsonde)	9
--	10
Gasmischbatterie	11
Steuerrechner	12
Sterifilter (Einlaß / Auslaß)	13
Verbindungsstück	14
Stutzen	15
Innengewinde	16
Haltestück	17
Außengewinde	18
Außengewinde	19
--	20
Stirnfläche	21
Sterifilter	22
Durchlaß	23
Innenraum	24
Deckel	25
Scheibe	26
Indikatorschicht	27
Ansatz am Glaskolben	28

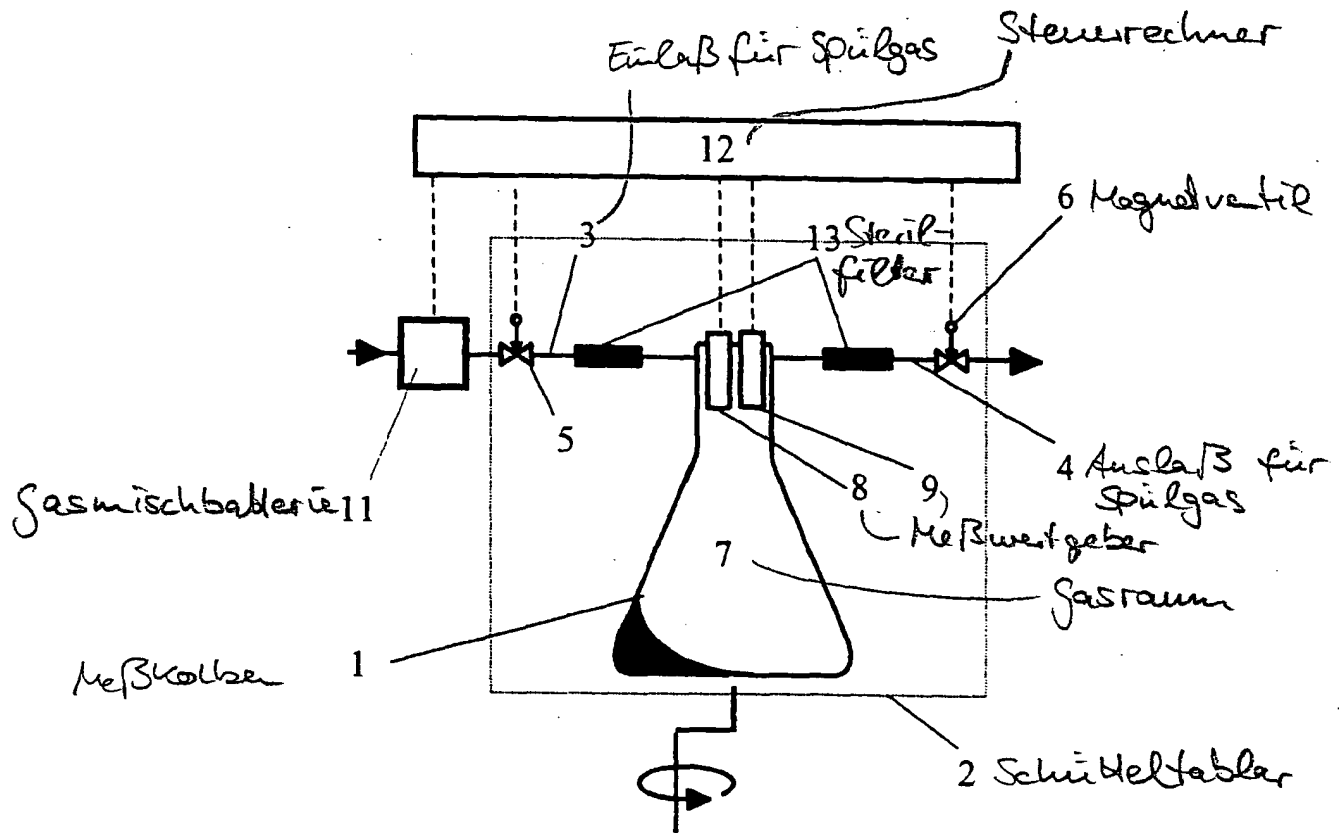
### Patentansprüche

- Verfahren zur Ermittlung und Überwachung des physiologischen Zustandes mikrobieller Kulturen durch quasikontinuierliche Messung der Atmungsaktivitäten in einem geschüttelten Meßkolben (1) unter sterilen Bedingungen, wobei der Meßkolben (1) in einer Spülphase zur Versorgung der mikrobiellen Kulturen mit Gas durchströmt wird, anschließend in einer Meßphase der Gasstrom in den Gasraum (7) des Meßkolbens mit mindestens einem Absperrmittel (5, 6) unterbrochen und mit mindestens einem Meßwertgeber (8, 9) mindestens eine für die Atmungsaktivität aussagekräftige Meßgröße erfaßt wird, die nach Umsetzung in ein elektrisches Signal in einem Steuerrechner (12) verarbeitet wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß jede Meßgröße durch eine sterile Trennung (22, 26) zwischen dem Gasraum (7) des Meßkolbens (1) und dem Meßwertgeber (8, 9) hindurch erfaßt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Meßphase mit Hilfe eines ersten Meßwertgebers (8) eine für die Sauerstofftransferrate (OTR) aussagekräftige Meßgröße und mit Hilfe eines zweiten Meßwertgebers (9) eine für die Kohlendioxidtransferrate (CTR) aussagekräftige Meßgröße erfaßt wird.
- Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Steuerrechner (7) aus der erfaßten Sauerstofftransferrate sowie der Kohlendioxidtransferrate der Respirationsquotient (RQ) der mikrobiellen Kultur errechnet wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Meßphase der Sauerstoffpartialdruck mit dem ersten Meßwertgeber erfaßt und aus dem zeitlichen Verlauf des Signals des Meßwertgebers mit Hilfe des Steuerrechners (7) eine Sauerstofflimitierung signalisiert wird.

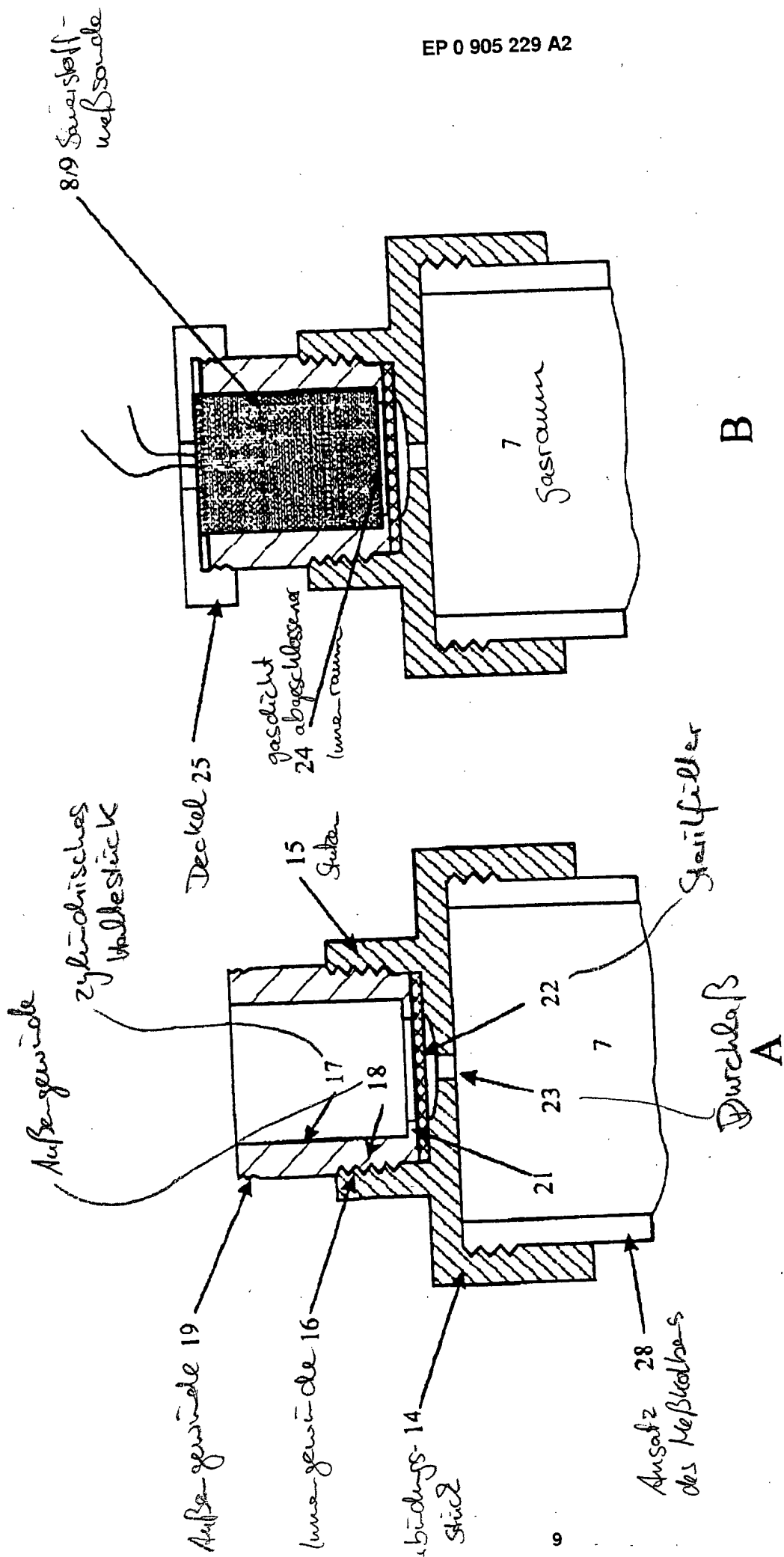


5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß zumindest der Einlaß (3) für das Spülgas in den Meßkolben (1) als Absperrmittel ein Magnetventil (5) aufweist, bei dem nach dem Schaltvorgang zwischen Spül- und Meßphase die hierzu erforderliche Schaltspannung auf eine Haltespannung reduziert wird.
- 5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß sowohl der Einlaß (3) als auch der Auslaß (4) für das Spülgas als Absperrmittel 3/2 Wege-Magnetventile aufweisen, die während der Meß - und der Spülphase mit dem Spülgas durchströmt werden.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß vor der Ermittlung und Überwachung  
10 des physiologischen Zustandes einer mikrobiellen Kultur der Meßkolben (1) mit einem Spülgas gespült wird und nach dem Schließen der Absperrmittel (5, 6) von Aus- und Einlaß (3, 4) mit mindestens einem der Meßwertgeber (8, 9) in Verbindung mit dem Steuerrechner (7) eine etwaige Änderung der Zusammensetzung des Spülgases signalisiert wird.
- 15 8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 mit mindestens einem auf einem Schütteltablar (2) angeordneten Meßkolben (1) mit einem Ein- und einem Auslaß (3, 4) für ein Spülgas, wobei zumindest dem Einlaß ein Absperrmittel (5) zugeordnet ist, mindestens einem Meßwertgeber (8, 9) zur Erfassung einer aussagekräftigen Meßgröße für die Atmungsaktivität einer mikrobiellen Kultur in dem Meßkolben (1) sowie einem Steuerrechner (12) für die Verarbeitung der elektrischen Signale jedes Meßwertgebers (8, 9), **dadurch gekennzeichnet**, daß zwischen  
20 jedem Meßwertgeber (8, 9) und dem Gasraum (7) des Meßkolbens (1) ein steriles Trennmittel (22, 26) angeordnet ist und jeder Meßwertgeber (8, 9) lösbar mit dem Meßkolben (1) verbunden ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Trennmittel als Sterilfilter (22) ausgebildet ist und jeder Meßwertgeber (8, 9) in eine an dem Meßkolben (1) angeordnete Halterung (15, 17) einsetzbar ist.  
25
10. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Trennmittel als eine Scheibe (26) aus transparentem, jedoch gasundurchlässigem Material ausgebildet ist, auf deren dem Gasinnenraum (7) zugewandten Seite eine Indikatorschicht (27) dauerhaft aufgebracht ist, die auf Änderungen der Gaskonzentration im Gasinnenraum (7) mit einer Änderung der ausgesendeten elektromagnetischen Strahlung im optischen Bereich reagiert, und der Meßwertgeber (8, 9) als optoelektronisches Bauelement ausgebildet ist.  
30
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Auslaß (4) für das Spülgas als Diffusionsrohr mit einer Mindestlänge von 10 mm ausgebildet ist.
- 35 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß zumindest im Einlaß (3) für das Spülgas ein Niedrig-Energie-Ventil angeordnet ist.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Energieversorgung zur Betätigung der Absperrmittel (5, 6) drahtlos ist.  
40
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Übertragung der elektrischen Signale der Meßwertgeber (8, 9) drahtlos ist.

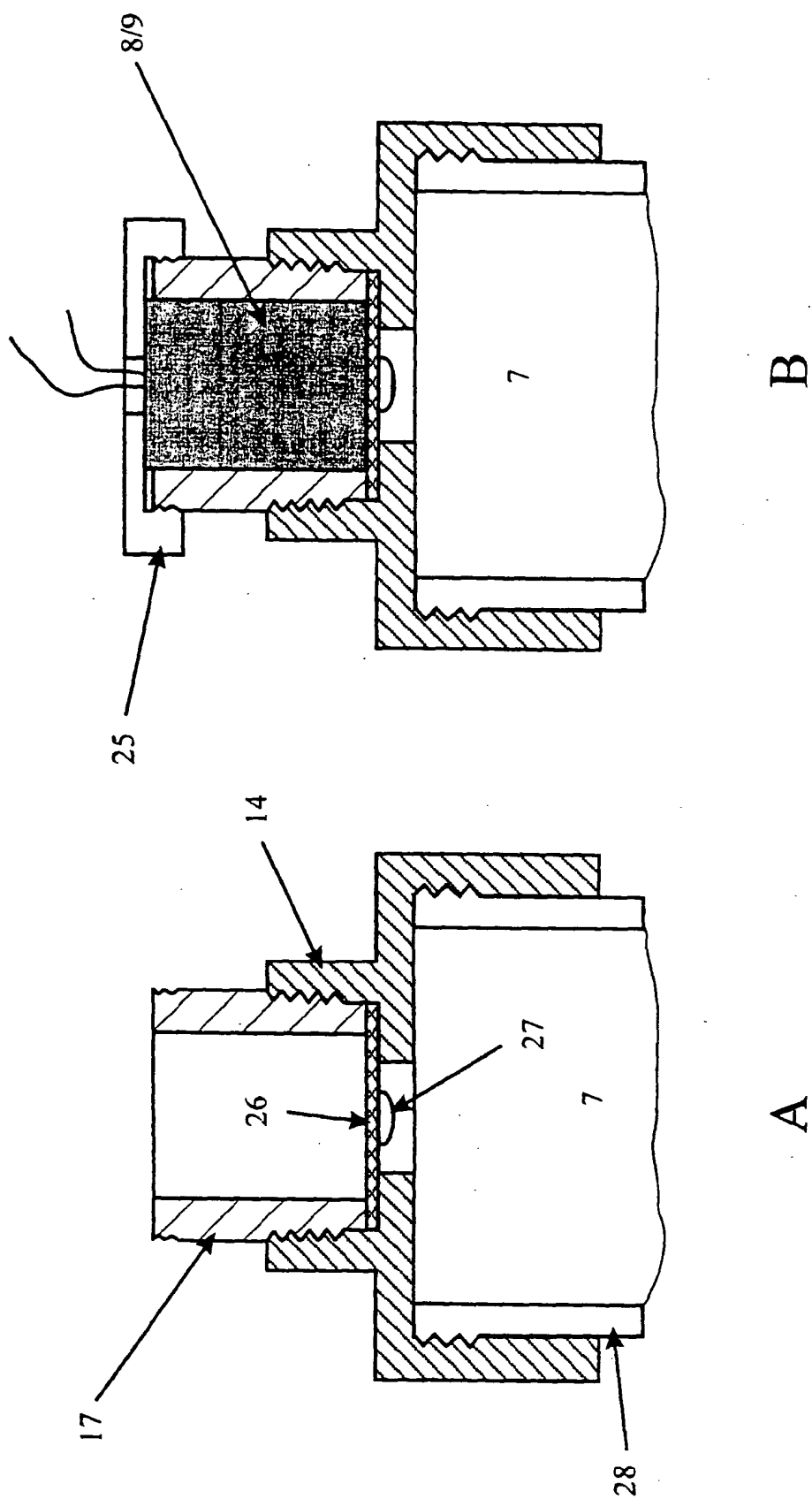
*Revised*



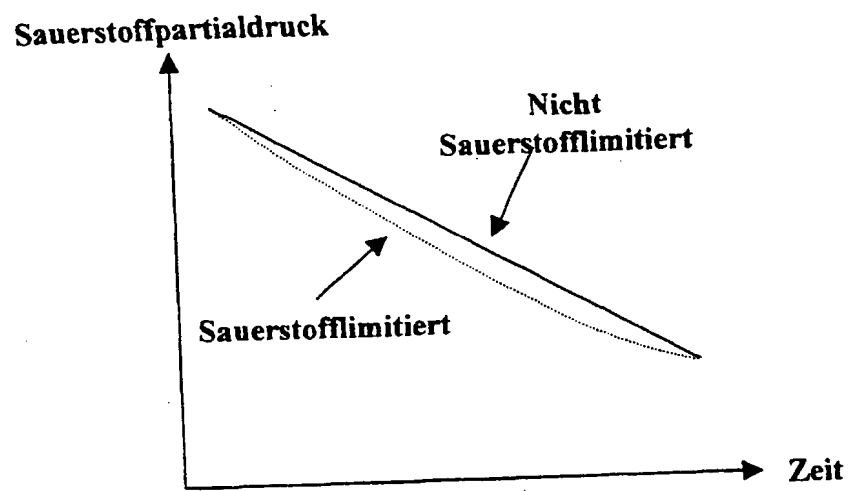
Figur 1



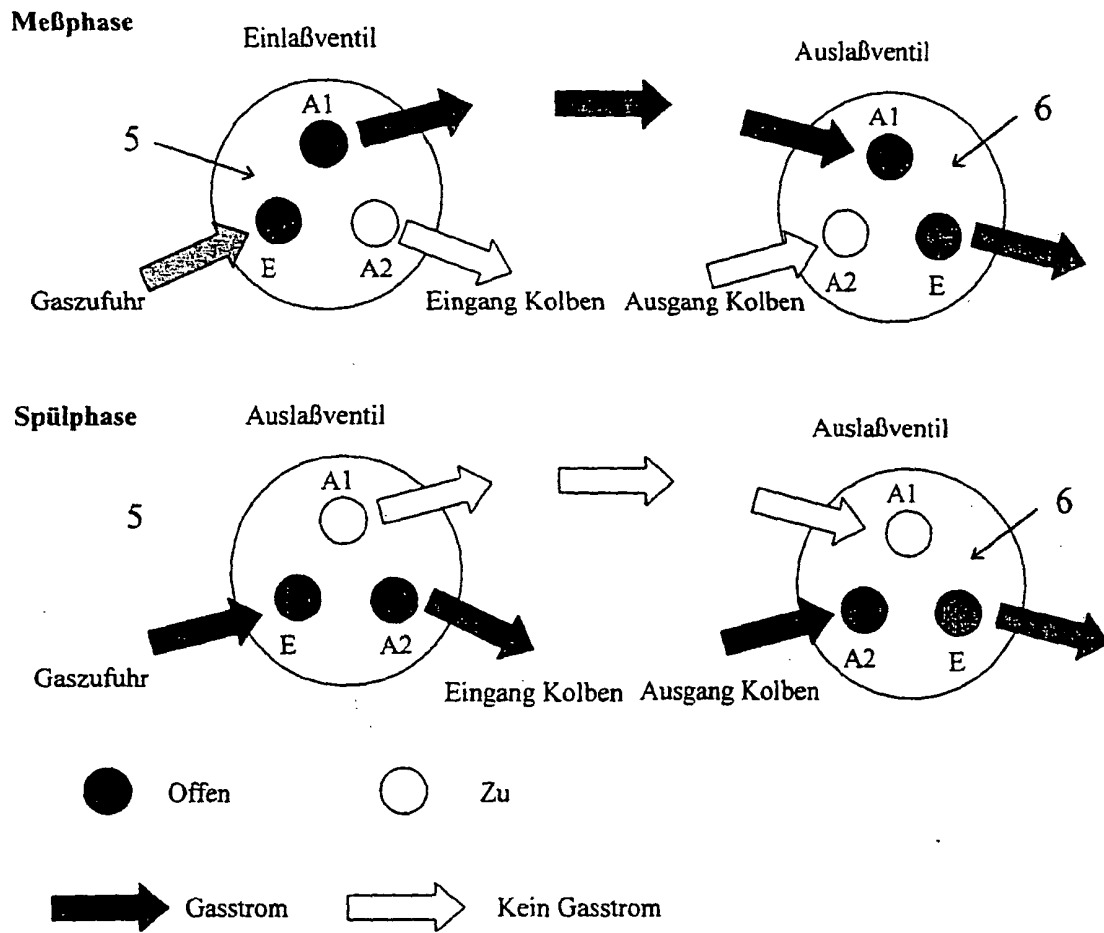
Figur 2



Figur 3



Figur 4

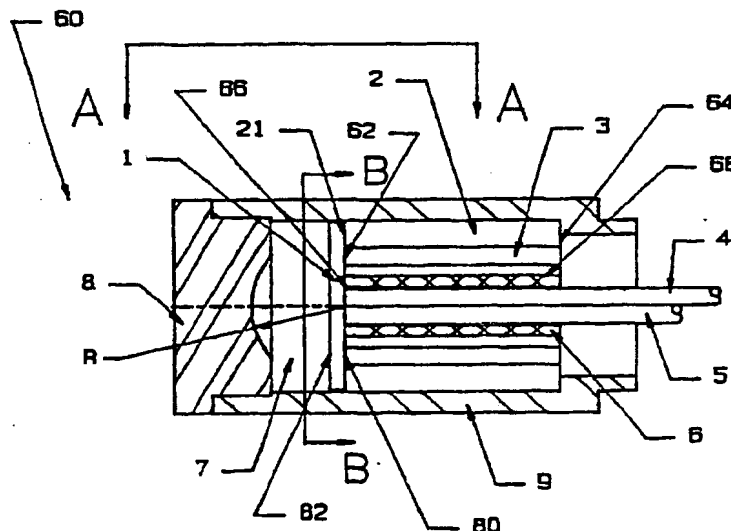


Figur 5

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>5</sup> : A61B 5/00, G01L 9/00, 9/06	A1	(11) International Publication Number: WO 94/20013 (43) International Publication Date: 15 September 1994 (15.09.94)
(21) International Application Number: PCT/US94/02355 (22) International Filing Date: 4 March 1994 (04.03.94) (30) Priority Data: 08/026,987      5 March 1993 (05.03.93)      US 08/027,189      5 March 1993 (05.03.93)      US (71)(72) Applicant and Inventor: SAHAGEN, Armen, N. [US/US]; 16757 Bolero Lane, Huntington Beach, CA 92649 (US). (74) Agent: MOLL, Robert; 16757 Bolero Lane, Huntington Beach, CA 92649 (US).		(81) Designated States: CA, JP, KR, RU, UA, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

(54) Title: PROBE FOR MONITORING A FLUID MEDIUM



## (57) Abstract

A probe (60) for monitoring a fluid medium employing at least one electromagnetic wave reflector (8) and at least one fiber optic (4 and 5) for analysis of the fluid medium. The probe includes a base (2) having a hole (68), a window (1) covering the hole of the base, wherein the window transmits electromagnetic waves and an electromagnetic reflector, spaced apart from the window, disposed to reflect at least part of the electromagnetic waves toward the window. The probe collects the reflected waves through one or more fiber optics placed behind a window to a fluid medium and transmits the waves to a spectrometer connected to a computer which analyzes the fluid medium on a real time on-line basis. Piezoresistive and temperature sensing elements are deposited on the window which also may function as a force collector diaphragm of thin refractory or a semiconductor materials. The piezoresistive elements are on the unsupported part of the diaphragm and at least part of the diaphragm is transparent to electromagnetic waves.

*FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY*

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	Norway
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BJ	Benin	IT	Italy	PL	Poland
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				



PROBE FOR MONITORING A FLUID MEDIUMBACKGROUND OF THE INVENTION5           (1) Field of the Invention

The present invention relates to a probe for monitoring a fluid medium. More specifically, the invention relates to a probe for monitoring a fluid medium employing at least one electromagnetic wave reflector and at least one fiber optic for analysis of the fluid medium.

10           (2) Description of the Related Art

Certain applications exist in industry for real-time on-line monitoring of fluid medium. For example, in the polymer industry to monitor the temperature and pressure and composition of a polymer melt would be highly desirable. In other industries, involving chemical processing plants, oil refinery and distillation plants, smog and pollution detection and medical on-line monitoring of the pressure, temperature and composition of the fluid mediums can be essential. Specifically, monitoring the composition of the polymer melt may include a quantitative and qualitative analysis of the elements, compounds and/or mixtures making up the polymer melt. However, apparently no existing probe can do such monitoring under these conditions.

-2-

At best, the industry employs piezoresistive pressure transducers to monitor the high pressure and temperatures of polymer melts such as those described in U.S. Pat. Nos. 4,994,781 and 5,088,329 to Sahagen.

Such piezoresistive pressure transducers employ a pressure force collector diaphragm having one or more piezoresistive elements mounted thereon. The diaphragm with the piezoresistive elements is typically placed in a pressure cell base which maintains a low pressure or vacuum on one side of the diaphragm. External fluid medium under pressure contacts the other side of the diaphragm. A voltage is placed across the piezoresistive element(s) and as the diaphragm flexes in response to a pressure changes, a resistance change in the piezoresistive element(s) results in a change in the current flowing through the piezoresistive element(s).

Apparently, however, there is no on-line monitoring of the composition of polymers or other fluid medium at high temperatures and pressures. Thus, the composition of the polymer melts are not known on a real time basis at high temperatures and pressures. The pressure and temperature of such polymer melts can reach up to 15,000 psi and to 800°F and above. In fact, in some polymer melt

-3-

processes the temperature may go up to 1500°F or higher and the pressures up to 50,000 psi. Furthermore, in certain applications, the polymer melt will be a slurry viscous fluid having corrosive and abrasive properties which readily abrade and degrade conventional steel alloys and stainless steel posing additional obstacles to monitoring the polymer.

As a result, in the polymer industry, the polymer melt process is controlled by off-line sampling. The composition of the polymer melt is typically analyzed on a regular basis by extracting a sample of the polymer melt from the process for laboratory analysis. After analysis, a decision is made whether the polymer melt is suitable for production. Because such a laboratory analysis can require as much as four hours to perform off-line sampling can result in the production of considerable material not useful for its intended purpose. A large-scale polymer melt processing plant can generate in excess of \$100,000 worth of polymer per hour. Thus, effective on-line monitoring of a high temperature and pressure polymer melt can result in large cost savings by preventing the waste of a large amount of material from which the polymer is derived on a monthly basis

-4-

in one plant alone. Thus, a probe performing real time on-line monitoring of not only the pressure and temperature, but also the composition of the polymer melt would be highly desirable. Accordingly, there is a great need in the polymer industry for a durable reliable probe which can monitor the high pressure, high temperature, composition and other physical properties of polymer melts.

In addition, there is a great need in the medical world for monitoring blood, cancer, and abnormal cell growth within the body without the need for major surgery. For example, sometimes surgery must be performed to determine the stage or growth rate of cancer. When cancer is bombarded by certain electromagnetic waves, it will radiate scattered waves or luminescence waves which can be collected and analyzed. The characteristics of such waves will indicate the concentration, growth rate, and other important properties of the cancer. It would be highly desirable to have a probe which can use this phenomena to monitor cancer.

One technique for treatment of cancer in an internal organ involves irradiating the patient's body. Eradicating such cancerous growth can require irradiating both the affected organ and the surrounding tissue with high dosages of radiation.

-5-

This is because the radiation must penetrate surrounding tissue, bodily fluids and perhaps other organs. This can have an adverse effect on the patient receiving the dosage, which in turn drastically limits the amount and corresponding effectiveness of the dosage.

5

-6-

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a probe suitable for use in determining the pressure, temperature and composition simultaneously or individually of  
5 corrosive and abrasive materials or other fluid mediums in a wide variety of other extreme environments.

The present invention further provides a probe for monitoring a fluid medium, including a base  
10 having a hole, a window covering the hole of the base, the window being capable of transmitting electromagnetic waves, and a electromagnetic reflector, spaced apart from the window, disposed to reflect at least part of the electromagnetic waves  
15 toward the window.

In another embodiment, the present invention provides means to transmit electromagnetic waves into a fluid medium and collect the waves reflected or dispersed from the fluid medium. Such fluid  
20 medium may be extremely corrosive, abrasive, at high temperatures and high pressures, either simultaneously or separately.

In another embodiment, the present invention provides means for emitting electromagnetic waves  
25 into the fluid medium, where the electromagnetic waves bounce back after penetration into the fluid

-7-

medium through dispersion and/or reflection from a  
electromagnetic reflector placed in the path of the  
fluid medium. In another embodiment, the present  
invention collects dispersed or reflected  
5 electromagnetic waves through a fiber optic placed  
behind a window to a fluid medium and transmits the  
waves to a spectrometer operably connected to a  
computer which analyzes the fluid composition on a  
real time on-line basis.

10 In another embodiment, the present invention,  
provides means for analyzing the composition and  
monitoring the pressure and temperature of the fluid  
medium either simultaneously or individually.  
Pressure and temperature sensing elements are placed  
15 on areas of a force collector diaphragm of, for  
example, a thin crystalline or amorphous refractory  
or semiconductor materials. The elements are place  
on the diaphragm so as to leave a portion of the  
diaphragm open for the transmission and collection  
20 of electromagnetic waves.

In another embodiment, the present invention  
provides a window transparent to certain  
electromagnetic waves therefore allowing certain  
wavelength bands such as in the infrared spectrum,  
25 near-infrared, medium infrared, to be filtered by  
the window.

-8-

In another embodiment, the present invention provides a probe having means for electromagnetic waves to be transmitted into the fluid medium and reflected back to the means by a reflector facing the means. The electromagnetic waves are collected through a fiber optic placed behind the means. Such means make the probe suitable for fluid mediums which are extremely corrosive, abrasive, and at high temperatures and high pressures. In addition, the reflector surface is non-adhesive to the fluid medium and maintains the integrity and reflectivity of the reflector.

The present invention further provides a force collector diaphragm which acts as a window to isolate the high pressure, high temperature fluid medium from the outside world and as a lens to collect reflected or scattered waves more efficiently.

The present invention also provides means to monitor or measure the concentration of known element(s), compound(s), compound additive(s) or mixtures in a fluid medium individually or collectively. This is accomplished through having access to a plurality of individual electromagnetic wave windows, wherein waves within a narrow



-9-

bandwidth are transmitted or collected in order to identify and measure the concentration(s).

The present invention further provides means wherein fiber optics are kept under compression against the window therefore compensating for any difference in the thermal expansion or contraction of the fiber optic and overall assembly due to temperature variation.

The present invention further provides means for transmitting a concentrated dosage of electromagnetic radiation to a local region in a manner which renders the radiation effective and promotes local disintegration, eradication and treatment of cancerous growth. The present invention further provides means for simultaneously applying the radiation and monitoring the results such that it is possible to administer larger doses of radiation at more frequent intervals.

The present invention provides a combination probe capable of monitoring and eradicating cells in the human body by providing means for monitoring radiation on a real-time on-line basis by collecting luminescence, reflected or scattered waves after interaction and irradiation of the cells.

The present invention further provides an improved fiber optic capable of transmitting and

-10-

collecting electromagnetic waves of a broader wavelength range than provided by conventional fiber optics.

-11-

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The foregoing objects, features and advantages of the invention will become more apparent from the following detailed description of the preferred  
5       embodiments taken in conjunction with the accompanying drawings, in which:

Figure 1 is a cross-section through an embodiment of the probe of the present invention.

10       Figure 1A is a view of the probe of Figure 1 taken along line A-A.

Figure 1B is a sectional end view of the probe of Figure 1 taken from the fluid medium side along line B-B.

15       Figure 2A is a cross-section of an embodiment of the electromagnetic wave reflector.

Figure 2B is a cross-section of an embodiment of a electromagnetic wave reflector where material transparent to electromagnetic waves protects an embedded reflector surface from the fluid medium.

20       Figure 3 illustrates an arrangement of contact pads, connecting arms, piezoresistive elements in a Wheatstone bridge and temperature sensing elements on the cavity side of the diaphragm.

Figure 4 is an absorption curve.

25       Figure 5 illustrates an arrangement of contact pads, connecting arms and an arrangement of the

-12-

piezoresistive elements in a Wheatstone bridge and of the temperature sensing elements on the cavity side of the diaphragm.

5        Figure 6 is a cross-section of an electromagnetic window embodiment of the probe permitting individual or simultaneous analysis of elements, compounds and/or mixtures.

10       Figure 6A is an end view of the probe taken from the fluid medium side along line A-A of Figure 6.

Figure 6B is close up view of an alternative embodiment of a fiber optic pair and a temperature sensitive element taken from the fluid medium side at section B of Figure 6.

15       Figure 7 illustrates the location of the fiber optics within the probe.

20       Figure 7A is a close up of the probe taken at section A of Figure 7. It illustrates fiber optics making contact with the diaphragm, the threads of the probe generating stress on the diaphragm and an isolation slot to reduce the stress.

Figure 8 illustrates the overall assembly of the probe and a location of the fluid medium slot.

25       Figure 9 illustrates the probe in the fluid medium, an isolation slot and an electromagnetic reflector.

-13-

Figure 10 illustrates an embodiment having a double isolation slot to reduce residual stress of the diaphragm.

5        Figure 11 illustrates an embodiment of the probe where at least one fiber optic is housed in a hypodermic-like housing for medical applications.

Figure 11A illustrates the details of the hypodermic needle taken at section A of Figure 11.

10       Figure 11B illustrates the details taken at section B of Figure 11 where one end of a fiber optic tube opposite the hypodermic needle end is sealed by a window to form a vacuum or gas filled chamber.

15       Figure 12 illustrates the construction of a fiber optic tube making broad electromagnetic wavelength range transmission possible.

-14-

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The following description is the best contemplated mode of carrying out the invention. The description is made for the purpose of illustrating the principles of the invention and should not be taken in a limiting sense. The scope of the invention is best determined by reference to the appended claims. In the accompanying drawings, like numbers designate like parts.

Figure 1 of the drawings is a cross-section through an embodiment of the probe 60 of the present invention. The probe 60 includes a window 1 capable of transmitting electromagnetic waves. When the probe has a pressure monitoring function, the window 1 functions as a force collector diaphragm as described in U.S. Pat. Nos. 4,994,781 and 5,088,329 to Sahagen. These patents are hereby incorporated by reference. For brevity the window will be referred to as a force collector diaphragm 1. The diaphragm 1 can be made of crystalline or amorphous refractory material, semiconductor material, intermetallics or metal.

As shown in Figure 1B, the diaphragm 1 is hexagonal, but may be circular, square, triangular or any other shape lending itself to ease of manufacture. The diaphragm 1 can be a thin

-15-

deflectable single or polycrystalline sapphire of 0.003 to 0.070 inches thick. For example, single crystalline sapphire slices of 0.320 inch diameter and of 0.013 to 0.050 inches thickness may be used.

5 The sapphire is preferably grown through the Czochralski process with a 1011 orientation along the C axis. A conventional process can be used to grow the epitaxial single crystal piezoresistive layers on the diaphragm 1.

10 Some other materials for diaphragm 1 are diamond, quartz and ceramic compounds such as  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , better known as alumina; BeO beryllium oxide, better known as brylia; silicon nitride; silicon carbide compounds; BeO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , brylia and alumina, better  
15 known as chrysoberyl; MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , compounds, better known as spinel; zirconium oxide and alumina oxide systems, better known as zirconia alumina;  $\text{SiO}_2$  and alumina compounds, better known as andalusite or sillimanite; silicon nitrate and aluminum oxide  
20 compounds; and any other metal oxide compound or compound suitable for ceramic processing having a temperature coefficient of expansion of about  $1 \times 10^{-3}$  to  $1 \times 10^{-7}/^\circ\text{F}$ , high electrical insulation properties and an optimized thermal conductivity of  
25 from 0.020 to 0.700 cal/cm<sup>2</sup>/cm/sec/°C.

-16-

As shown in Figure 1, the diaphragm 1 is bonded by a bonding layer 21 to a pressure cell base 2 of amorphous or crystalline metal oxides, semiconductor material, metal, metal alloys or a combination thereof. The temperature coefficient of expansion of the base 2 should closely match that of the bonding layer 21 and of the diaphragm 1 to permit operation under high temperatures of up to 1500°F and above and pressures of up to 50,000 psi and above. Preferably, the base 2 electrically isolates the electrical connectors (not shown) threaded through holes 3.

Alumina is a suitable material for the base 2. However, the base 2 can be other materials having the following properties: improved heat conductivity to minimize temperature response time, high dielectric constant; non-porous; good adhesion properties for glass ceramic and brazing sealing; and corrosion and abrasion endurance against corrosive environments and abrasive compounds which might be encountered in polymer, plastic, food and other industries.

Some other materials for base 2 are diamond, quartz, and ceramics such as BeO beryllium oxide, better known as brylia; silicon nitride; silicon carbide compounds; BeO and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, brylia and alumina,



-17-

better known as chrysoberyl; MgO and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, compounds, better known as spinel; zirconium oxide and aluminum oxide systems, better known as zirconia alumina; SiO<sub>2</sub> and aluminum compounds, better known as andalusite or silliminite; silicon nitrate and aluminum oxide compounds; and any other metal oxide compound or compound suitable for ceramics processing having a temperature coefficient of expansion of about  $1 \times 10^{-3}$  to  $1 \times 10^{-7}/^{\circ}\text{F}$ , high electrical insulation properties and an optimized thermal conductivity of from 0.020 to 0.700 cal/cm<sup>2</sup>/cm/sec/<sup>o</sup>C. Favorable results can be achieved when the temperature coefficient of expansion of the diaphragm 1 and base 2 substantially match.

The bonding layer 21 is preferably a ceramic glass with a working temperature of 1500<sup>o</sup>F or higher. The bonding layer 21 can have temperature coefficient of expansion range of from  $1 \times 10^{-3}$  to  $1 \times 10^{-7}/^{\circ}\text{F}$ . The ceramic glass also known as devitrifying glass can be used for bonding layer 21. Vitrifying or devitrifying glass can be applied to diaphragm 1 and base 2 on appropriate areas through conventional techniques such as silk screening or doctor blading. Some glass devitrifying compounds are commercially available from Corning Glass and

-18-

other sources. One example is Corning Glass No. 7578.

After applying ceramic glass to diaphragm 1 and base 2 and a drying cycle, the ceramic glass will typically bond and seal the diaphragm 1 and base 2 at temperatures between 350°C and 900°C depending on the ceramic glass selected. At this temperature range, the ceramic glass goes through a nucleation and transformation stage and becomes a solid substance that, unlike glass, will not become plastic as temperature increases and will not melt at temperatures of up to 1200°C. Through selection of appropriate materials for the bonding layer 21, different temperature coefficients of expansion can be obtained to match that of diaphragm 1 and base 2. Matching the temperature coefficients of expansion of the diaphragm 1, base 2 and bonding layer 21 will reduce or eliminate microscopic cracks arising from repeated heating and cooling cycles occurring during operation of the probe 60.

As shown in Figure 1B, the base 2 is cylindrical in shape. However, it also may be hexagonal, square, triangular or another shape lending itself to ease of manufacture. As shown in Figure 1, the base 2 has an upper surface 62, a lower surface 64 and a hole 68 extending from the

-19-

upper surface 62 to the lower surface 64. A cavity 66 is located along the upper surface 62.

Fiber optics 4 and 5 reside in an inner liner 6 which in turn resides in hole 68. The liner 6 is preferably of KOVAR. Fiber optics 4 and 5 are fixed together with the liner 6 by polyamide or another suitable high temperature material able to withstand the operating temperature of the probe 60. The resulting assembly facilitates the handling, housing, forming and polishing of the otherwise fragile fiber optics ends. The assembly permits the fiber optics 4 and 5 to slide in the hole 68 to compensate for temperature change when necessary as described below.

The diaphragm 1, base 2 and fiber optics 4 and 5 are housed in an external sleeve 9. The sleeve 9 is preferably made of KOVAR and fastens to the outside of base 2. Silver copper brazing, for example, can fasten sleeve 9 to base 2. The sleeve 9 strengthens base 2 which might be otherwise fragile and provides hermeticity. Additional housings and assemblies can be attached to sleeve 9 as necessary.

Figure 1 illustrates that sleeve 9 extends beyond the diaphragm 1 and partially encloses an electromagnetic reflector 8. The reflector 8 is

-20-

opposite fiber optics 4 and 5 ends at distance R. Favorable results have been achieved when the ends of the fiber optics 4 and 5 are placed at or in close proximity to the focal point.

5 Beer's law and Lambert's law express the relation of the intensity of the absorption to changes in concentration and sample thickness and can be used to calculate the appropriate path length from the reflector 8 to the end of the collecting  
10 fiber optic. Beer's law provides that the concentration of the fluid medium, its absorptivity and path length will equal a constant for a given transmittance. A.D. Cross, Practical Infra-Red Spectroscopy at 36 (1964) describes Beer's law and  
15 Lambert's law in more detail.

In one embodiment, fiber optic 4 emits electromagnetic waves into the fluid medium. The electromagnetic reflector 8 reflects some of the waves to the collecting fiber optic 5. Favorable  
20 results are achieved with a concave spherical shaped reflector 8. With this shape and an appropriate path length, the waves will converge at or near the end of collecting fiber optic 5. The reflector 8 may be concave, parabolic, a plane, cone-shaped, or  
25 even convex or any other shape reflecting electromagnetic waves to collecting fiber optic 5.

-21-

Figure 1A is a view of the probe 60 of Figure 1 taken along line A-A. Sleeve 9 includes two slots 10 opposite to each other and between the diaphragm 1 and the reflector 8. This arrangement permits the fluid to pass through a chamber 7 for monitoring and analysis (Figure 1).

An electromagnetic wave source (not shown) sends electromagnetic waves into an end of fiber optic 4 which are transmitted and emitted from the opposite end of fiber optic 4 then through the diaphragm 1. The waves emitted from the diaphragm 1 enter the fluid medium in chamber 7 and impinge on the reflector 8. The waves are reflected back to the diaphragm 1 and enter collecting fiber optic 5. The collected waves are then transmitted through the fiber optic 5 and sent to the external world for analysis by a spectrometer or other analytical test equipment.

A fluid medium (e.g. gas or liquid) will differentially absorb over an electromagnetic wavelength range. The electromagnetic waves collected at the various wavelengths can be analyzed by a spectrometer. The spectrometer can generate an absorption curve depicting electromagnetic wave absorbance and reflectance curve having peaks and valleys as illustrated in Figure 4. Any element,

*externe  
Analyse*

-22-

mixture, or compound will generate a different signature, that is, a transmission/absorption curve having peaks and valleys at certain characteristic wavelengths. The location of the peak will indicate the type of and the magnitude of the peak will indicate the concentration of the elements, compounds or mixture in the fluid medium.

Figure 1B is the sectional end view of probe 60 of Figure 1 taken along section B-B. Figure 1B shows the relative locations of fiber optics 4 and 5, diaphragm 1 and base 2 and holes 3. The holes 3 provide access to piezoresistive and temperature sensitive elements described below.

Figure 2A illustrates an embodiment of the electromagnetic reflector 8. To produce effective and desired electromagnetic absorbance and reflectance patterns the diaphragm 1 (Figure 1) should be transparent to certain electromagnetic wavelengths of the spectrum. That is, the diaphragm 1 should not appreciably affect the absorption curve at those wavelengths. Likewise, the reflector surface 70 should have high reflectivity with respect to absorption so that sufficient waves can be collected for analysis by a spectrometer.

Similarly, the fiber optics 4 and 5 (Figure 1) should transmit substantially all of the

-23-

electromagnetic waves. Otherwise, the detected amount of waves will be inaccurate. One arrangement for analyzing electromagnetic waves in the near-infrared to medium-infrared range, and more particularly, from 0.9 microns to 4 microns, provides that the fiber optics 4 and 5 be from about 200 angstroms to about 1000 angstroms in diameter and be constructed of sapphire or another suitable material.

In the illustrated embodiment, reflector 8 is made of stainless steel and has a concave spherical reflector surface 70. Surface 70 is covered with aluminum, gold or silver of anywhere from about 50 angstroms to about 50,000 angstroms thickness. Of course, the layer can be of another reflective material and/or thicker than this range if desired. The embodiment can achieve an overall transmission efficiency of over 90%.

In polymer melt processing, abrasive and corrosive materials can be encountered. Thus, there is a need to protect the surface 70 from exposure to such materials. Without such protection the surface 70 may degrade from abrasion and corrosion of the polymer or adhesion of the degraded polymer to the surface.

-24-

Certain refractory materials, semiconductors and other suitably hard compounds can provide protective coatings for the reflector surface 70. In one embodiment, diamond provides a protective coating. Crystalline, amorphous diamond or diamond like layer can be also deposited on the surface of the reflector surface 70 by conventional growth techniques including plasma enhanced chemical vapor deposition (PECVD).

Diamond's extreme hardness and abrasion resistance make it an excellent protective coating. Diamond is also transparent to a broad wavelength range of electromagnetic waves. Sapphire, silicon carbide, carbon nitride and titanium nitride, and other compounds provide other suitable protective coatings. Favorable results can be achieved when the thickness of the protective coating is from about 0.01 microns to about 5 microns. Of course, the thickness of the coating can be greater than this range if it is desired.

Hard materials such as a diamond or diamond like layer, or a sapphire layer which can be mixed with other elements or compounds so that the surface of the layer will act as an electromagnetic wave reflector yet retain its imperviousness to corrosion and abrasion and other desirable properties.



-25-

For example, other additives or alloys that can be used are as follows:

1. Silver, gold, aluminum, rhodium individually or in combination thereof with sapphire, diamond or diamond like material;
2. Carbon nitride;
3. Other suitable additives in a crystalline or amorphous metal oxides, semiconductors or semiconductor like intermetallics, diamond or diamond like materials, wherein an electromagnetic reflective surface results while retaining the other desirable properties.

In another embodiment, the reflector surface includes a plurality of materials for deposited layers. For example, a diamond or diamond like layer can be deposited as the first layer on the concave surface of the reflector 8 of Figure 2A. Next, an electromagnetic reflecting layer of alumina, silver, chrome, gold, rhodium, titanium nitride and other materials can be deposited on the first layer then an additional diamond layer can be deposited on top of the second layer.

In one embodiment, a first diamond layer from about 0.1 to about 1 microns in thickness is deposited on the concave surface 70 of a reflector 8 made of stainless steel 304. Next, a reflective

-26-

layer from about 500 to 60,000 angstrom in thickness is deposited on the first diamond layer. Finally, a second diamond layer from about 0.1 to about 1 micron is deposited on the reflective layer. This embodiment will offer the following advantages:

1. Operating temperature capability of up to 800°C;
2. Electromagnetic transmission range of 0.15 micron to 110 microns; and
3. An efficiency ratio of 70% or higher.

Other suitable materials selected from any crystalline or amorphous metal oxide, semiconductor, intermetallics materials with transmission bandwidth in the electromagnetic wavelength range with good interlayer adhesion and corrosion properties can also produce desired results.

Figure 2B illustrates a reflector assembly 72 designed to protect the reflector surface 14. The reflector assembly 72 includes a body 74 made of either refractory metal oxides, semiconductors or combinations of thereof such as those used for diaphragm 1 or base 2. These materials are transparent to certain electromagnetic wavelength range and resistant to the abrasion and adhesion of the fluid medium.

-27-

Body 74 is a cylindrical shape. However, other shapes can be employed. The body 74 has an electromagnetic reflector 14 disposed on the non-exposed side (i.e., backside) of body 74. The reflector 14 can be made of silver, gold, rhodium or another reflective material. The reflector 14 is disposed between body 74 and a plate 15. The plate 15 is made of metal or the same material used for body 74. The front surface (i.e., opposite the backside) of body 74 faces the fluid medium. The ends of plate 15 extend beyond the ends of body 74 to allow fastening the reflector assembly 72 to the sleeve 9 (Figure 1).

During operation of the probe 60, the emitted electromagnetic waves transmit through body 74 and impinge on reflector 14 where the waves are reflected back to the diaphragm 1 (Figure 1) and enter collecting fiber optic 5.

Figure 3 shows an end view of probe 60. Probe 60 includes a force collecting diaphragm 1, an electromagnetically transparent window 13, piezoresistive elements 12 and temperature sensitive elements 11. Piezoresistive elements 12 and temperature sensitive elements 11 are deposited on diaphragm 1 through epitaxial deposition, chemical

-28-

vapor deposition, sputtering or some other conventional technique.

The temperature sensitive elements 11 and the piezoresistive elements 12 are preferably epitaxially grown or otherwise deposited on a single crystal or polycrystalline sapphire diaphragm. The piezoresistive elements 12 are grown on an unsupported part near the supported part of a first major surface 80 (Figure 1) of the diaphragm 1 which faces toward a cavity 66 (Figure 1) to form a single integral crystal structure with the sapphire diaphragm 1. Alternatively, the piezoresistive elements 12 can be located anywhere on the unsupported part of diaphragm 1.

The piezoresistive elements 12 are from 500 angstroms to 60,000 angstroms thick and preferably from 500 to 7,000 angstroms thick. One piezoresistive material is silicon doped with boron atoms in the range of from  $5 \times 10^{17}$  atoms/cm<sup>3</sup> to  $2 \times 10^{21}$  atoms/cm<sup>3</sup>. In another embodiment, silicon from 8000 to 10,000 angstroms thick can be deposited on the diaphragm 1 and doped with a P-type dopant such as boron atoms in the range of from about  $1 \times 10^{17}$  to about  $5 \times 10^{21}$  atom/cm<sup>3</sup> concentration.

Additionally, when silicon is used as the

-29-

piezoresistive material, the silicon can be doped with boron atoms in the range of from  $9 \times 10^{17}$  to  $5 \times 10^{21}$  atoms/cm<sup>3</sup> and preferably from  $3 \times 10^{18}$  to  $2 \times 10^{19}$  atoms/cm<sup>3</sup>.

5           The doping can be accomplished with standard semiconductor diffusion or ion implantation techniques. Diffusion temperatures in the range of from 1000°C to 1200°C can be used when the specified boron concentration is targeted. This provides the  
10           piezoresistive elements with a desirable small temperature coefficient of resistance and a relatively large gauge factor.

          Other piezoresistive materials include various silicites, nichrome and various cermet materials.  
15           The deposited piezoresistive elements are arranged (using standard photolithographic masking and etching techniques) in a Wheatstone bridge configuration with thin conductive traces connecting the piezoresistive elements to contact pads on a  
20           sapphire diaphragm.

          Other alloys or elements which have demonstrated applicability as piezoresistive elements in pressure sensors, although they lack the high gauge factor of silicon, but have controllable  
25           temperature coefficients of resistance are as follows:

-30-

1. Pure platinum;
2. Approximately 8% tungsten/balance platinum compounds or other percentages of tungsten;
- 5 3. Silicon/platinum compounds, better known as platinum silicides;
4. Nickel/chromium alloys of 20 to 80% chromium and other ratios;
5. Nickel/copper alloys, better known as constantan alloys;
- 10 6. Silicon carbide doped with oxygen;
7. Tantalum/aluminum oxide cermets;
8. Aluminum/aluminum oxide cermets;
9. Gold/aluminum oxide cermets;
- 15 10. Platinum/aluminum oxide cermets; and
11. Other combinations of the above materials or other materials demonstrating piezoresistive properties on crystalline or amorphous metal oxides or semiconductor substrates.
- 20

Other suitable piezoresistive and temperature sensing materials and methods of deposition on a diaphragm are described in U.S. Pat. No. 4,994,781 and 5,088,329 to Sahagen. These patents are hereby

25 incorporated by reference.

-31-

The connecting arms 76, the contact pads 78, the piezoresistive elements 12 and the temperature sensitive elements 11 shown in Figure 3 can be made of the same materials. U.S. Pat. Nos. 4,994,781 and 5,088,329 to Sahagen describes use of various materials for the arms, pads and piezoresistive and temperature elements. These patents are hereby incorporated by reference. The various materials can be disposed on a diaphragm 1, for example, of sapphire which can provide a bandpass filter transparent to electromagnetic waves ranging from approximately 0.15 microns to 1000 microns.

Piezoresistive elements 12 are arranged in a Wheatstone bridge on the first major surface 80 (Figure 1) of diaphragm 1 so that they face toward cavity 66. The fluid medium exerts pressure on a second major surface 82 of diaphragm 1 causing the diaphragm 1 to flex toward the cavity 66. When the voltage across the Wheatstone bridge is held constant, the flexing of the diaphragm 1 generates an electrical signal or change in the electrical current.

As shown in Figure 3, the electrical signal is conducted through resistive connecting arms 76 to contact pads 78. The pads 78 are welded to leads (not shown) which are threaded through holes 3 (Fig.

-32-

1). The leads carry the electrical signal to the outside world. The temperature sensitive elements 11 are located on a supported part of the diaphragm 1. That is where the pressure exerted on the

5 diaphragm 1 results in essentially no flexing. Thus, for the most part, a temperature change will produce a ratiometric electrical signal change which is again sent to external world for analysis through the leads described earlier. Alternatively, the

10 temperature sensitive elements 11 can be disposed at any other part of the first major surface 80 (Figure 1) of the diaphragm 1.

Figure 3 illustrates an embodiment where an electromagnetically transparent window 13 is located

15 in the center of the diaphragm 1. Alternatively, the window 13 can be located at another part of the diaphragm 1 or opposite a hole 3 (Figure 1). capable of containing at least one fiber optic.

For example, an electromagnetic wave source

20 (not shown) can transmit waves through at least one 500 angstrom diameter sapphire fiber optic then through a sapphire diaphragm 1. The waves transmitted into the fluid medium, reflected through a reflector assembly 72 with silver coating on the

25 reflector surface 14 as shown in Figure 2B and



-33-

collected through a sapphire fiber optic of 500 angstrom diameter will provide the following:

1. An electromagnetic bandwidth of 0.15 microns to 5 microns;
- 5        2. Pressure measurement capability of 50,000 psi;
3. Temperature measurement capability of 1200°C;
4. Corrosive and abrasive resistant properties; and
- 10       5. Other advantages described below.

Figure 5 illustrates a force collecting diaphragm 1 without the presence of fiber optics when only pressure and temperature measurements are  
15       desired. The piezoresistive elements 12 are arranged in a Wheatstone bridge and located inside the cavity on an unsupported area of the first major surface 80 (Figure 1) of the diaphragm 1 as  
20       illustrated. As an alternative, the piezoresistive elements 12 are arranged anywhere on the first major surface 80 (Figure 1) of diaphragm 1. The temperature sensitive elements 19 and 20 are arranged in a Wheatstone bridge on a supported area of the first major surface 80 (Figure 1) of  
25       diaphragm 1 as illustrated. An alternative arrangement arranges the temperature sensitive

-34-

elements 19 and 20 anywhere on the first major surface 80 (Figure 1) of diaphragm 1.

5 Despite the possibility of placing the temperature elements 19 and 20 anywhere on the first major surface 80, it is preferred to dispose temperature sensitive elements 19 and 20 where there is essentially no flexing of diaphragm 1. In this arrangement, the temperature sensitive elements 19 and 20 will be virtually insensitive to the pressure being exerted on diaphragm 1. Even at this location, residual stresses may still affect the accuracy of the temperature sensitive elements of probe 60.

15 Figure 3 illustrates an arrangement for the temperature elements 11 wherein residual stress can be reduced or eliminated by arranging temperature sensitive elements 11 along a 45° angle with respect to the 110 crystallographic axes of silicon.

20 Figure 5 illustrates an alternative arrangement to minimize any residual pressure sensitivity of the temperature sensitive elements 19 and 20. Temperature sensitive elements 19 and 20 are arranged in series and perpendicular to each other in a 100 crystallographic plane along the 110 axes on an unsupported area of diaphragm 1. Although  
25 temperature sensitive elements 19 and 20 are

-35-

independently sensitive to minute residual stresses, the stress magnitudes are substantially equal, opposite and cancel each other out resulting in residual stress insensitivity.

5           Figure 6 illustrates an electromagnetic window arrangement. A plurality of the holes 3 extend from the upper surface 62 to the lower surface 64 of base 2. In one embodiment, each hole 3 holds at least one fiber optic pair 31 and 32. The fiber optic  
10       pair 31 and 32 can perform independent monitoring and analysis of the fluid medium through electromagnetic waves. Diaphragm 1 (e.g., of sapphire) is bonded to base 2 as discussed earlier. The diaphragm 1 provides a plurality of  
15       electromagnetic wave windows to seal the holes 3. The windows seal off the upper surface 62 of base 2. One end of the fiber optic pair 31 and 32 makes intimate contact with diaphragm 1. Electromagnetic  
20       waves incident in the fluid medium in intimate contact with second major surface 82 of diaphragm 1 are reflected by reflector 8 and collected as before by a collecting fiber optic 32 for analytical and other purposes.

25           The embodiment shown in Figure 6 provides means for targeting independent wave bands for specific elements, compounds or mixtures in the fluid medium

-36-

so that the composition and/or concentration in the fluid medium can be determined. This embodiment has special application as a cost effective compact pollution detector, for example, for use in the automotive industry. Of course, the embodiment would have numerous other applications wherever the quantitative and qualitative analysis of elements, compounds or mixtures is required.

As shown in Figure 6 and 6B, similar results can be achieved by installing or depositing bandpass filters 102 inside each hole 3 of base 2 between the ends of fiber optic 31 and 32 and diaphragm 1 or at any other convenient location. For example, the bandpass filter(s) 102 can be placed anywhere between the electromagnetic source and the fluid medium being monitored. Such bandpass filters will help to identify the absorption/transmission curve at the select bandwidths.

Figure 6A is an end view of the probe of Figure 6 viewed from the fluid medium side taken on line A-A. Figure 6A also illustrates additional electromagnetic windows located opposite and aligned with holes, wherein the source and collector fiber optics are used to measure temperature of the fluid medium.

-37-

As shown in Figure 6B, the present invention also provides an embodiment to collect reflected or scattered electromagnetic waves which are focused on a temperature sensitive element 104 on the first major surface 80 of the diaphragm 1. The electromagnetic waves, particularly those in the infrared range, incident on temperature sensitive elements 104 will release additional free electrons which will change the resistance in proportion to the intensity of the incident waves which in turn will detect certain characteristics of the fluid medium such as the composition or identify specific elements, compounds and/or mixtures of the fluid medium. This particular embodiment should have broad application to the automotive industry, for example, as a pollution detector as well as in other industries requiring a relatively inexpensive probe for precise composition analysis of a fluid medium.

Figure 7 illustrates an approach to maintaining the ends of the fiber optics 33 and the diaphragm 1 (Figure 7A) in intimate contact with each other. As shown in Figure 7 or 7A, the ends 84 of the fiber optics 33 make intimate contact with the first major surface 80 of diaphragm 1. Opposite ends 86 of the fiber optics 33 attach to connectors 38. The fiber optics 33 have slack and are resilient. Because of

-38-

their resiliency, they are held in compression in the probe 60. Thus, any thermal expansion of the overall package of the probe 60 will cause the resilient fiber optics 33 to extend to the new expanded length of the probe 60 such that they maintain intimate contact with the diaphragm 1. Furthermore, any thermal contraction of the probe 60 will cause the fiber optics 33 to be compressed. In either event, the fiber optics 33 are maintained in intimate contact with diaphragm 1. This approach eliminates the separation of the diaphragm 1 from the ends 84 of fiber optics 33 from either temperature change or flexing of the diaphragm 1. This is important because analysis cannot be reliable unless the ends 84 of fiber optics 33 and diaphragm 1 maintain intimate contact or stay a fixed distance apart.

Figure 8 illustrates the overall package of the probe 60 of the present invention. The probe 60 includes a fluid medium slots 10, a external sleeve 9, a hollow ring 34, a body 36, an upper housing 37, connectors 38 and a cable 39.

Figure 9 illustrates an embodiment of the probe 60 which isolates the diaphragm 1 from any stress which would prevent obtaining reliable data. Figure 9 illustrates the probe 60 includes a reflector 8

-39-

attached to a sleeve 9 having slots 10 and defining a fluid chamber 7, a sealing tip 35 and an isolation slot 56. The sealing tip 35 seals probe 60 from the fluid medium. A body 36 has threads and exerts a longitudinal force when the tip 35 makes contact with the female portion of the housing 100. The compressive longitudinal force exerted on the tip 35 to seal off the probe 60 from the fluid medium produces residual stress on the diaphragm 1.

Isolation slot 56 reduces or eliminates this type of stress from being transferred to the diaphragm 1.

Figure 10 is another embodiment of the probe 60 employing a double isolation slot. An isolation slot 40 coupled with isolation slot 41 further reduces the transfer of residual stress to diaphragm 1. Additional isolation slots (not shown) can be employed if desired to further reduce residual stress.

Figure 11 illustrates still another embodiment of a miniature probe 60 having medical applications and at least one fiber optic housed in a sleeve forming a hypodermic needle. As shown in Figure 11A, in one embodiment, the probe 60 includes fiber optics 4 and 5 housed in a liner 6 which is in turn housed in a sleeve 204. One side of the sleeve 204 and a reflector 8 form a hypodermic needle for in-

-40-

vivo application. The sleeve 204 also strengthens the probe 60. The other side of reflector 8 defines one wall of slots 10 and includes a concave reflector surface 70 for reflecting emitted waves from fiber optic 4 into a fluid medium chamber 7. Fiber optic 5 collects the reflected waves and transmits them to the external world for analysis. The medical probe 60 can be of similar material and construction as the probe 60 of Figure 1 as long as it is not deleterious to the patient. The probe 60 may find use in real-time on-line monitoring of blood, bioreactors, abnormal cell growth and other medical applications.

Figure 11B is a close up of section B of Figure 11 showing a connection for a fiber optic tube 200. The tube 200 exits probe 60 through connector 38 and is sealed by window 206 to form a vacuum or gas filled chamber.

Figure 12 illustrates a fiber optic tube 200 capable of transmitting a broad electromagnetic wavelength range. Crystalline or amorphous refractory, metal oxides, semiconductor material, intermetallics, plastics such as teflon or nylon, or another suitable material can be used to make fiber optic tube 200. Favorable results can be achieved when the tube 200 inner diameter is about 500



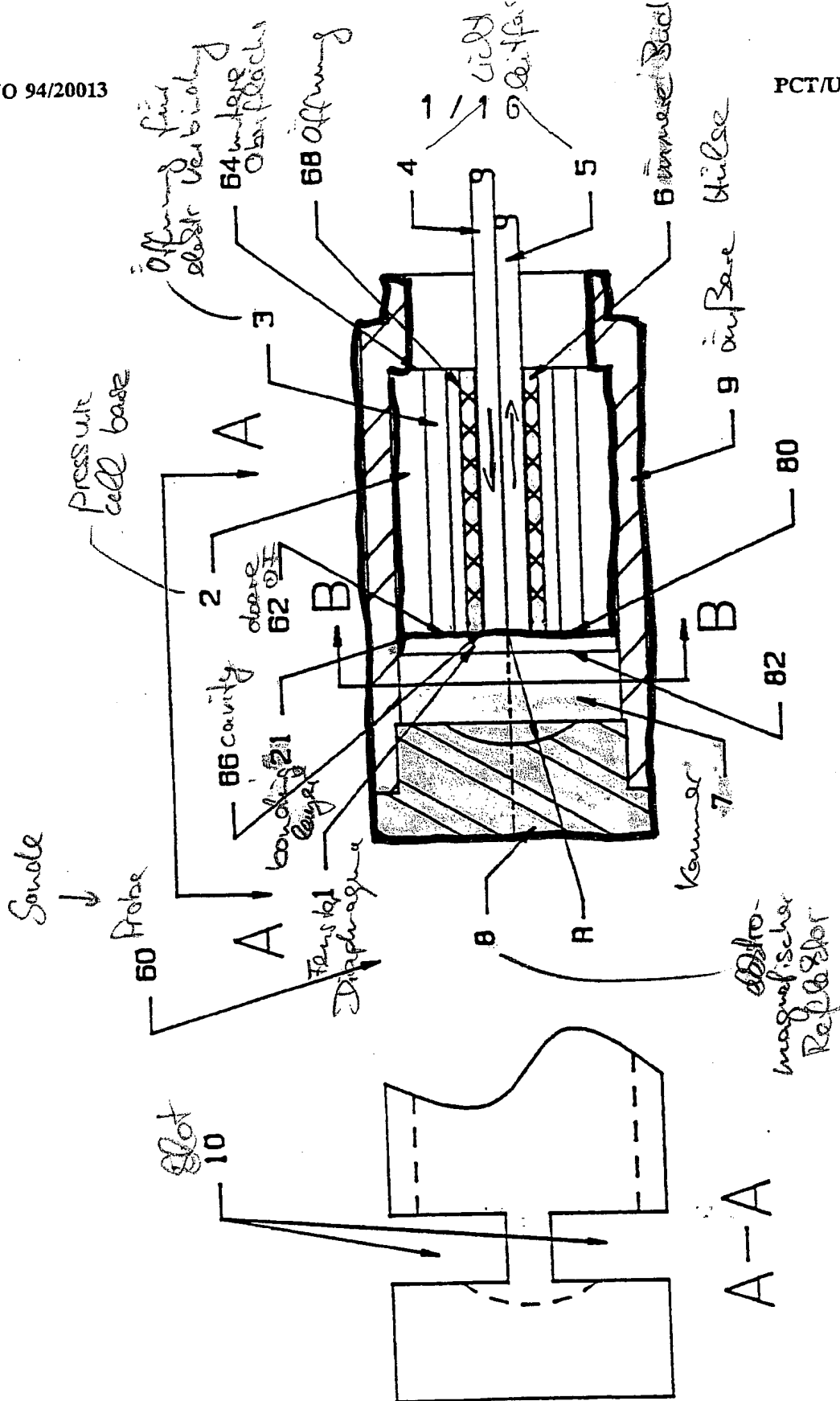
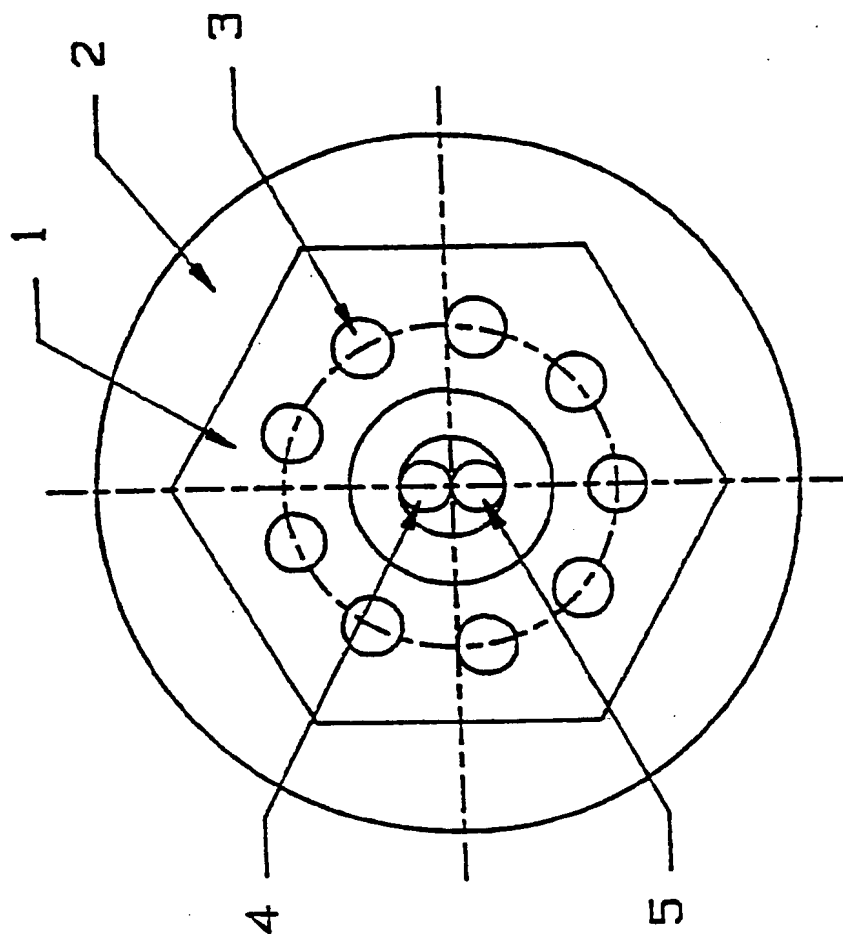


FIGURE 1

FIGURE 1A

2 / 1 6



B-B

FIGURE 1B

3 / 1 6

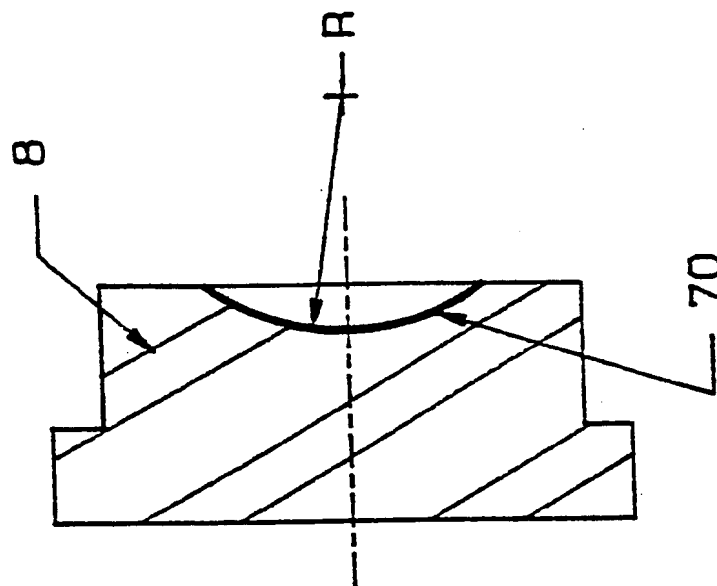


FIGURE 2A

4 / 1 6

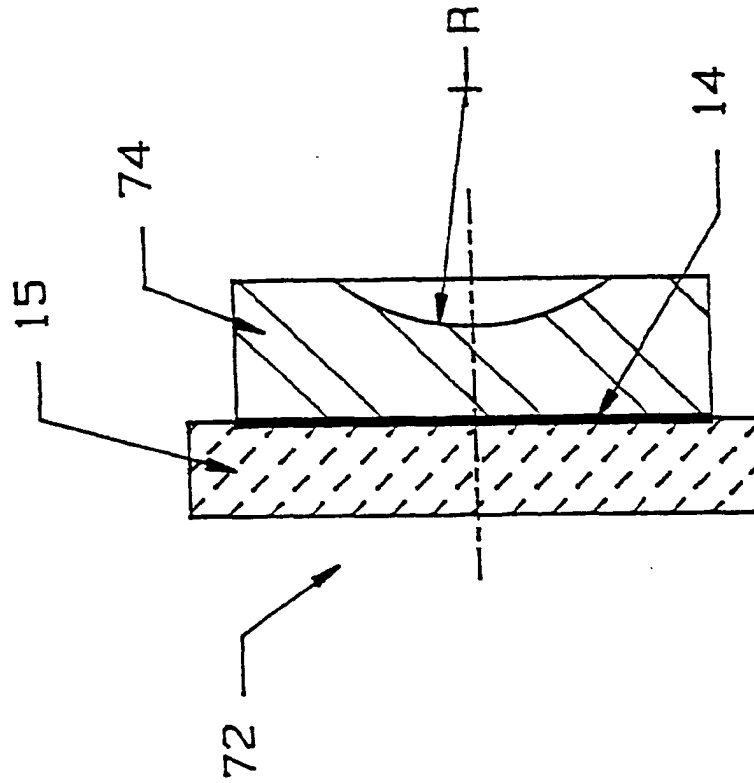
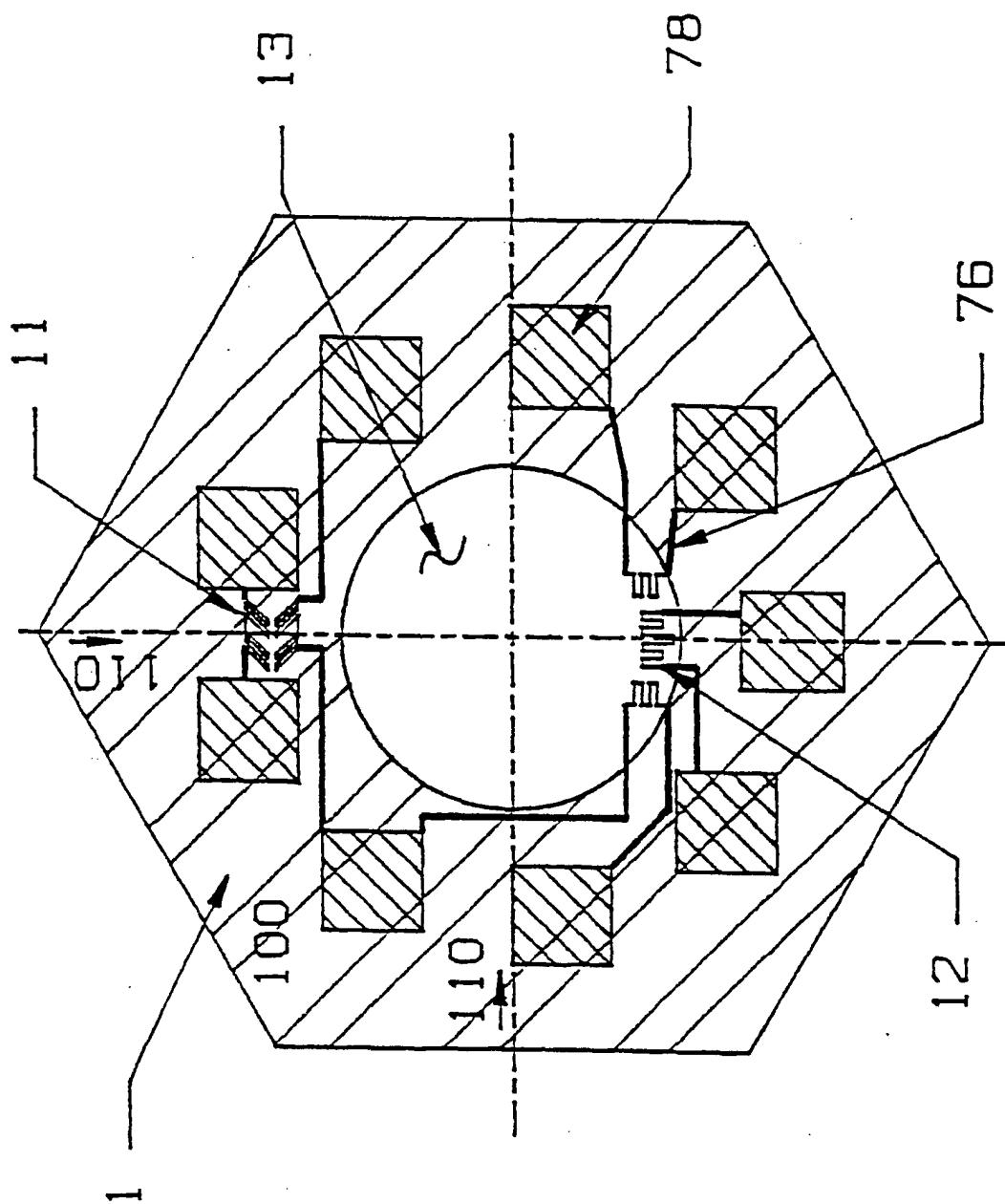


FIGURE 2B



# SPECTRUM OF PURE POLYPROPYLENE

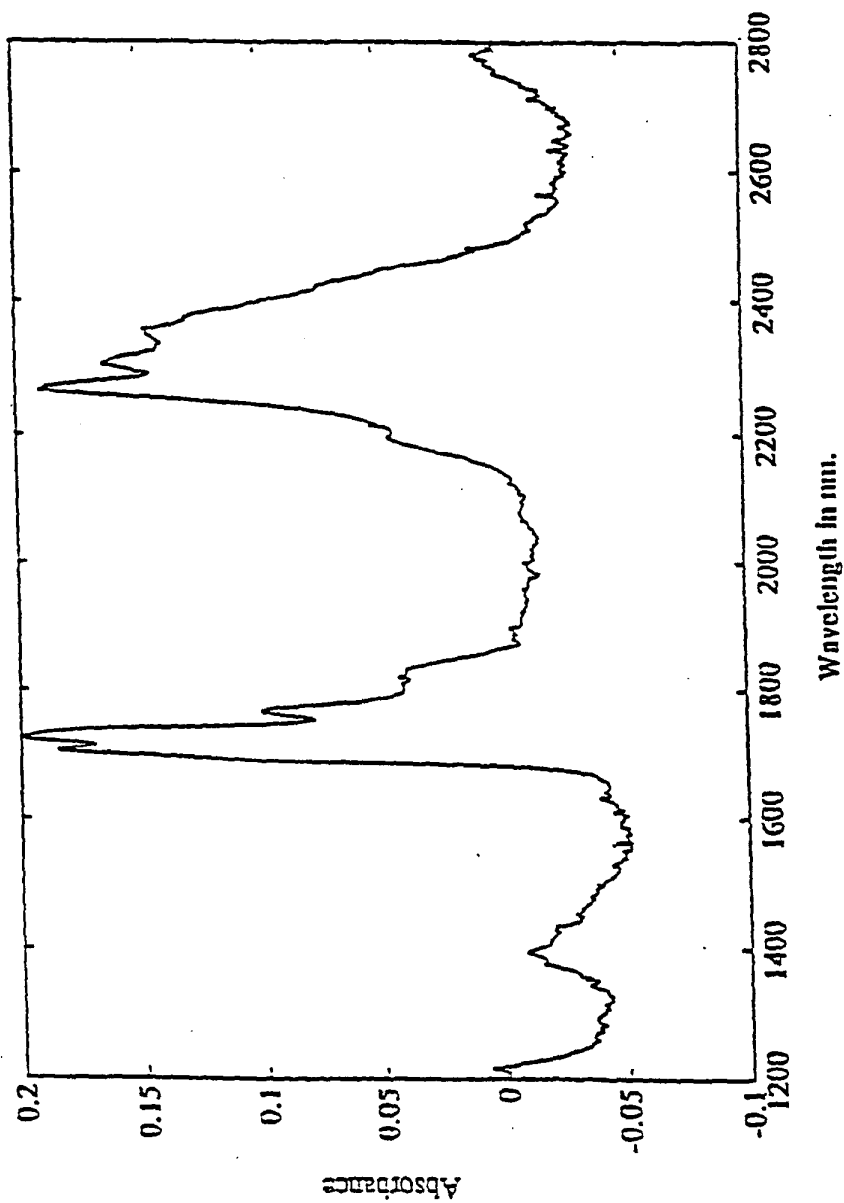


FIGURE 4

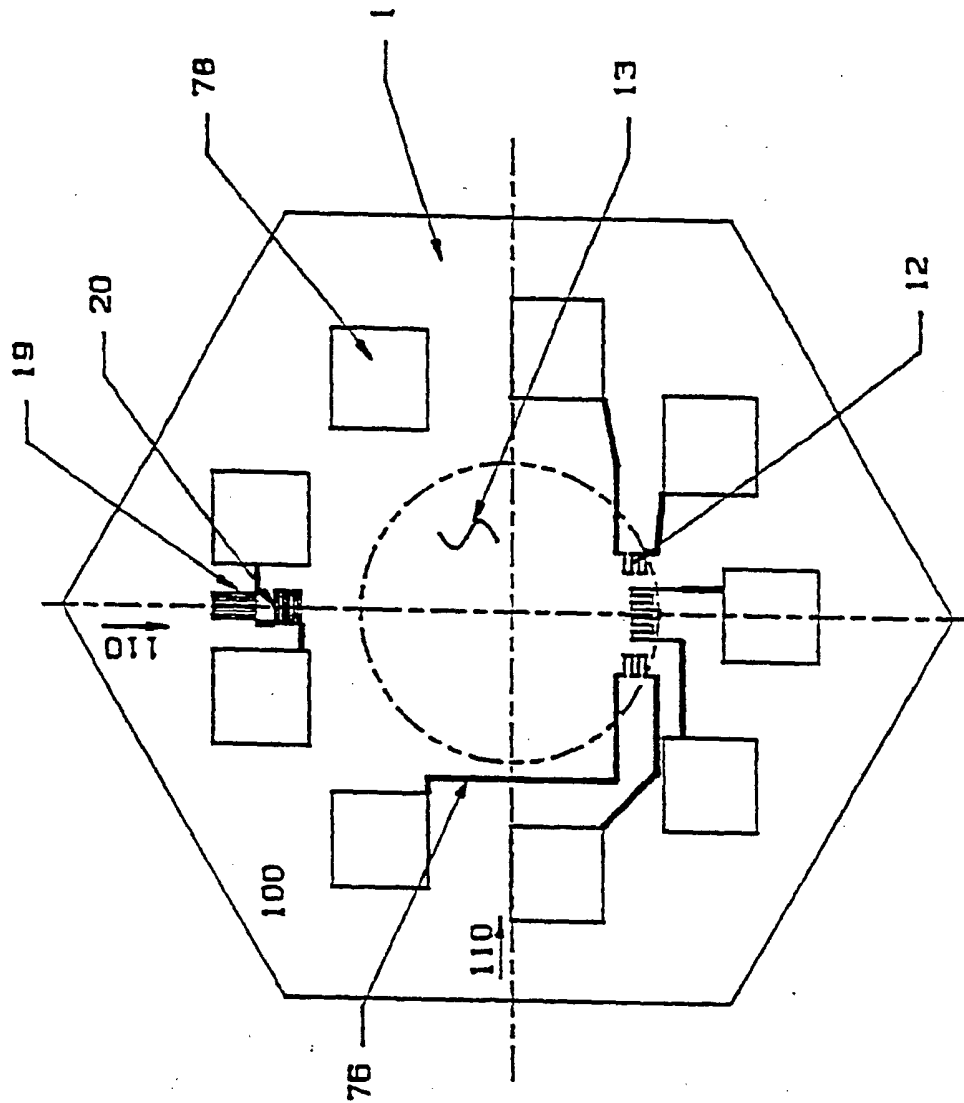


FIGURE 5

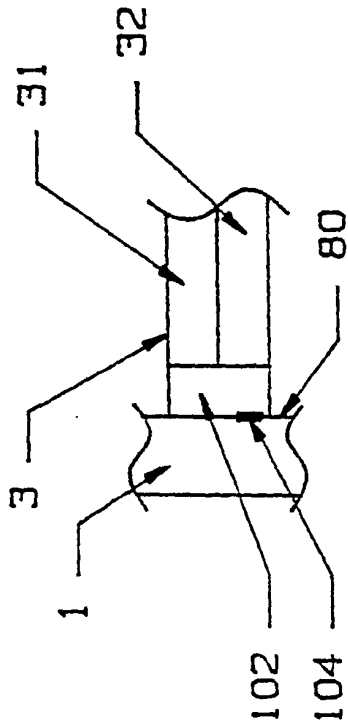


FIGURE 6B

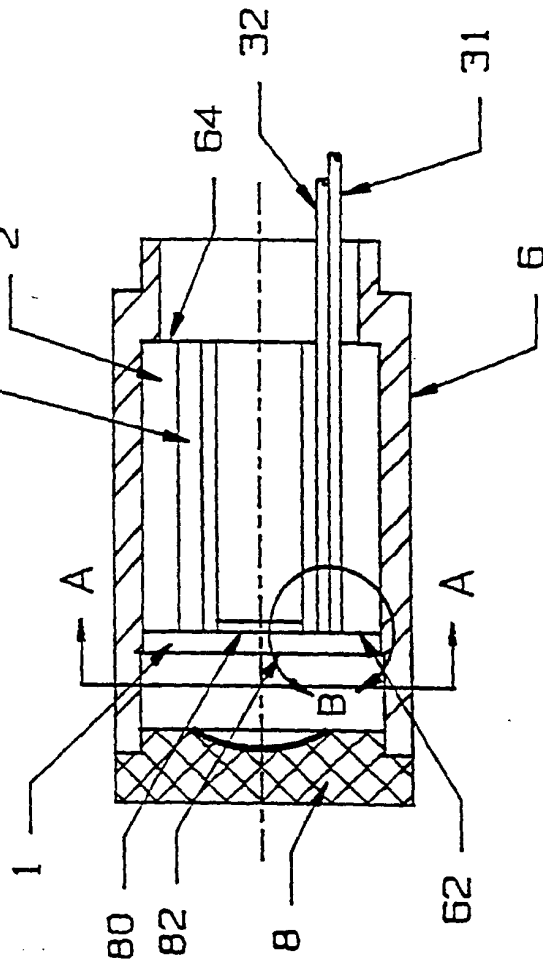
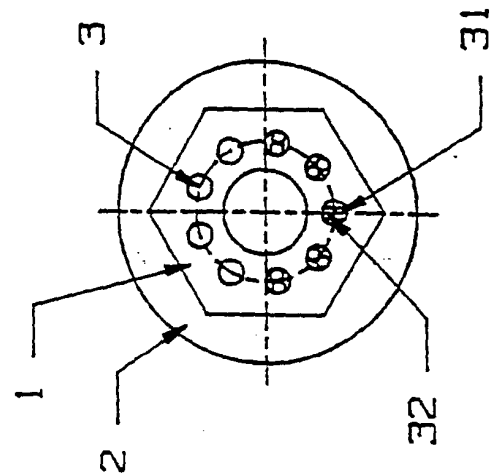


FIGURE 6



A-A

FIGURE 6A



-41-

microns and the outer diameter is about 600 microns. The ends of tube 200 can be left open to the surroundings or can be sealed with windows 202. The windows 202 can assume a variety of shapes. For example, the windows 202 shown in Figure 12 is a cone shape derived from a cut across the end of the window such that when it is installed in the tube 200 the end of the window makes an angle of about 20° with respect to a plane perpendicular with the fiber optic axis. This modification will increase the collection efficiency of a fiber optic pair or of a multifiber optic arrangement in that the acceptance cones and corresponding grazing field will increase. When windows 202 seal off the tube 200 at both ends, the tube 200 can be filled with an inert gas or preferably placed under a vacuum. In another embodiment, the ends of the tube 200 can be left open and the tube 200 can form a chamber under a vacuum sealed by diaphragm 1 and window 206.

The tube walls can be made of sapphire, quartz, glass, plastics or any other material suitable for reflecting the electromagnetic waves and having refractive index greater than 1.00. The tube 200 is capable of transmitting electromagnetic waves covering virtually the entire wavelength range from gamma waves, x-rays, infrared, ultra-violet and

-42-

other wavelengths. In the embodiment using a vacuum, the only apparent limit to a broad wavelength transmission range is the material being used for the windows 202.

5           The tube 200 transmits a broad electromagnetic wavelength range of transmission not believed possible with conventional fiber materials which limit the transmission bandwidth. For example, conventional fiber optics 4 and 5 can be used to  
10           emit and collect waves to monitor cancer cells in the human body, but will not be suitable to transmit x-rays. In contrast, the tube 200 with its broad transmission range may be used to transmit x-ray or other suitable waves for eradication. The tube 200  
15           illustrated in Figure 12 may be particularly suitable for the transmission of x-rays, gamma rays, or other suitable radiation capable of eradicating undesirable cells.

          The embodiment described in Figure 12 provides  
20           an added advantage that, unlike hollow metal tubes, the curving of the long fiber optics produced with the present invention will no longer drastically limit the transmission efficiency of the fiber optic.

25           A metal tube with polished inner walls and plated with gold, silver, platinum, rhodium,

-43-

aluminum, nickel or another suitable material with greater than 70% reflectivity efficiency can be used. However, a great deal of transmission efficiency will be lost due to the incompatibility of the refractive index, because the slightest curve in the tube will substantially curtail or stop any electromagnetic wave transmission.

5

-44-

WHAT IS CLAIMED:

1. A probe for monitoring a fluid medium,  
comprising

a base having a hole;

5 a window enclosing one end of the hole, wherein  
the window is capable of transmitting  
electromagnetic wave; and

a reflector, spaced apart from the window, for  
reflecting electromagnetic wave toward the window.

10

2. The probe of claim 1, wherein the window  
is force collector diaphragm.

15

3. The probe of claim 1, further comprising a  
sleeve connected at one end to the base and at the  
other end to the reflector.

20

4. The probe of claim 1, further comprising a  
sleeve  
housing the pressure cell base and diaphragm and  
providing strength and rigidity to the pressure cell  
base.

25

5. The probe of claim 4, wherein the sleeve  
extends beyond the diaphragm and supports the  
reflector.

-45-

6. A probe for monitoring a fluid medium,  
comprising

a base having a throughput hole;

a force collector diaphragm enclosing one end  
of the hole, wherein the force collector diaphragm  
is capable of transmitting electromagnetic wave; and

a reflector, spaced apart from the window, for  
reflecting electromagnetic wave toward the  
diaphragm.

7. A probe for monitoring a fluid pressure,  
temperature and composition, simultaneously or  
separately, comprising:

a base having an upper and lower surface, a  
cavity in the upper surface, at least one hole  
extending from the upper to the lower surface;

at least one fiber optic, in the hole, for  
transmitting an electromagnetic wave;

a diaphragm having a first and second major  
surface, the first major surface facing the upper  
surface and the second major surface facing the  
fluid, wherein the fluid pressure is applied in a  
direction that causes the diaphragm to flex toward  
the cavity, wherein the diaphragm is capable of  
transmitting the electromagnetic wave;

a pressure sensitive element on the diaphragm;

-46-

a temperature sensitive element on the diaphragm; and

a reflector, spaced from the diaphragm, for reflecting the electromagnetic wave.

5

8. The probe of claim 7, wherein the base is selected from a group of materials consisting of an amorphous refractory metal oxide, a crystalline refractory metal oxide, a semiconductor material, a metal, a metal alloy, or a combination thereof having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

10

9. The probe of claim 7, wherein the base is selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, quartz, beryllium oxide, silicon nitride, a silicon carbide compound, brylia and alumina, MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  compounds, zirconium oxide and aluminum oxide systems,  $\text{SiO}_2$  and aluminum compounds, silicon nitrate and aluminum oxide compound, a combination thereof, or a metal oxide compound suitable for ceramic processing, the materials having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

15

20

25

-47-

10. The probe of claim 7, wherein the diaphragm is selected from a group of materials consisting of an amorphous refractory metal oxide, a crystalline metal oxide, a semiconductor material,  
5 or a combination thereof having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

11. The probe of claim 7, wherein the diaphragm is selected from a group of materials  
10 consisting of single crystalline sapphire, polycrystalline sapphire, diamond, diamond-like material, quartz, alumina, beryllium oxide, silicon nitride, silicon carbide compounds, brylia and alumina, MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  compounds, zirconium oxide and  
15 alumina oxide systems,  $\text{SiO}_2$  and alumina compounds, silicon nitrate and aluminum oxide compounds, a combination thereof, or a metal oxide compound suitable for ceramic processing, the materials having a temperature coefficient of expansion of up  
20 to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

12. The probe of claim 7, wherein the fiber optic includes a cladding or core selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-  
25 like material, sapphire, a crystalline refractory

-48-

material, an amorphous refractory material, a metal oxide, a semiconductor material, intermetallics, or a combination thereof.

5           13. The probe of claim 7, wherein one fiber optic is surrounded by a plurality of fiber optics.

10           14. The probe of claim 13, wherein the one fiber optic emits an electromagnetic wave and the plurality of fiber optics collect the electromagnetic wave.

15           15. The probe of claim 13, wherein the one fiber optic collects an electromagnetic wave and the plurality of fiber optics emit the electromagnetic wave.

20           16. The probe of claim 7, wherein the reflector comprises a body with a reflective surface and a protective coating of a single crystalline semiconductor, an amorphous semiconductor, a refractory material, or a combination thereof capable of transmitting electromagnetic waves.

25           17. The probe of claim 7, wherein the reflector comprises a body including a reflector



-49-

surface, a reflective layer on the reflector surface, and a protective coating disposed on the reflective layer, wherein the protective layer is selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, sapphire, silicon carbide, carbon nitride, titanium nitride, or a combination thereof.

18. The probe of claim 7, wherein the reflector comprises a body having a reflector surface, a protective reflective layer disposed on the reflector surface, wherein the protective reflective layer includes:

(i) a compound selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, sapphire, carbon nitride, silicon carbide, titanium nitride, a crystalline metal oxide, an amorphous metal oxide, a semiconductor, intermetallic, or a combination thereof; and

(ii) one or more additives or alloys selected from a group of materials consisting of silver, gold, aluminum, rhodium, or a combination thereof.

19. The probe of claim 7, wherein the reflector comprises:

-50-

a body capable of transmitting electromagnetic waves and resistant to abrasion, the body having a fluid-facing side and an opposite side;

a plate adjacent the opposite side of the body;

5 and

a reflector interposed between the body and the plate protecting the reflector from the fluid.

10 20. The probe of claim 16, 17, 18 or 19, further comprising a sleeve housing the base and the diaphragm, strengthening the base and extending beyond the diaphragm to support the reflector.

15 21. The probe of claim 7, further comprising a bonding layer between the diaphragm and the base, wherein the bonding layer is selected from a group of materials consisting of a glass ceramic, a glass, and a brazing material having temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

20

22. The probe of claim 7, wherein the diaphragm is a single crystalline material having a 100 plane and crystallographic axes of 110 and wherein the temperature sensitive element includes  
25 at least one temperature sensitive element disposed

-51-

on the 100 plane of the diaphragm and defines a 45 degree angle with respect to the 110 axis.

23. The probe of claim 7, wherein the  
5 diaphragm is a single crystalline diaphragm having a 100 plane and crystallographic axes of 110, wherein the at least one temperature sensitive element includes:

10 a first temperature sensitive element disposed on the 100 plane; and

a second temperature sensitive element in series with the first element and disposed on the 100 plane, wherein the first element is on the 110 axis and the second element defines a 90 degree  
15 angle with respect to the 110 axis.

24. A probe for monitoring a fluid medium, comprising:

20 a base having an upper surface and a lower surface, and at least one hole extending from the upper to the lower surface for transmitting an electromagnetic wave;

25 a window having a first and second major surface, wherein the first major surface of the window faces toward the upper surface of the base and the second major surface of the window faces

-52-

toward the fluid being monitored, wherein the window is capable of transmitting the electromagnetic wave; and

5 a reflector, spaced apart from the window, for reflecting the electromagnetic wave.

25. The probe of claim 24, wherein the base is selected from a group of materials consisting of an amorphous refractory metal oxide, a crystalline  
10 refractory metal oxide, a semiconductor material, a metal, a metal alloy, or a combination thereof having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

15 26. The probe of claim 24, wherein the base is selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, quartz, beryllium oxide, silicon nitride, silicon carbide compounds, brylia and alumina, MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  compounds,  
20 zirconium oxide and aluminum oxide systems,  $\text{SiO}_2$  and aluminum compounds, silicon nitrate and aluminum oxide compounds, a combination thereof, or a metal oxide compound suitable for ceramic processing, the materials having a temperature coefficient of  
25 expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

-53-

27. The probe of claim 24, wherein the window is selected from a group of materials consisting of an amorphous refractory metal oxide, a crystalline refractory oxide, a semiconductor material, or a combination thereof having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

28. The probe of claim 24, wherein the window is selected from the group of materials consisting of single crystalline sapphire, polycrystalline sapphire, diamond, quartz, alumina, beryllium oxide, silicon nitride, silicon carbide compounds, brylia and alumina, a MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  compound, zirconium oxide and alumina oxide systems,  $\text{SiO}_2$  and alumina compounds, silicon nitrate and aluminum oxide compounds, or a metal oxide compound suitable for ceramic processing, wherein the materials have up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

29. The probe of claim 24, wherein the reflector includes a body having a reflective surface and a protective coating comprising a crystalline semiconductor, an amorphous semiconductor, a refractory material, or a

-54-

combination thereof capable of transmitting  
electromagnetic waves.

30. The probe of claim 24, wherein the  
5 reflector comprises a body including a reflector  
surface, a reflective layer on the reflector  
surface, a protective coating on the reflective  
layer, the protective coating selected from a group  
of materials consisting of diamond, diamond-like  
10 material, sapphire, silicon carbide, carbon nitride,  
titanium nitride, or a combination thereof.

31. The probe of claim 24, wherein the  
reflector comprises a body including a reflector  
15 surface and a protective reflective layer, disposed  
on the reflector surface, the protective reflective  
layer, comprising:

(i) a compound selected from the group of  
materials consisting of diamond, diamond-like  
20 material, sapphire, carbon nitride, silicon carbide  
and titanium nitride, crystalline metal oxide,  
amorphous metal oxide, a semiconductor,  
intermetallics, and

(ii) one or more additives or alloys selected  
25 from the group consisting of silver, gold, aluminum,  
rhodium, or a combination thereof.

-55-

32. The probe of claim 24, wherein the reflector comprises:

a body capable of transmitting electromagnetic waves and resistant to abrasion, the body having a fluid-facing side and a opposite side,

a plate adjacent to the opposite side of the body, and

a reflector interposed between the body and the plate protecting the reflector from the fluid.

33. The probe of claim 29, 30, 31 or 32, further comprising a sleeve housing the base and the window, strengthening the base, extending beyond the window and supporting the reflector.

34. The probe of claim 24, further comprising a sleeve housing and strengthening the base and the window.

35. The probe of claim 24, further comprising a bonding layer mounting the window to the base, wherein the bonding layer is selected from a group of materials consisting of ceramic glass, glass and brazing material having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

-56-

36. The probe of claim 24, further comprising a sleeve housing the base and extending beyond the window to support the reflector spaced from the window.

5

37. The probe of claim 24, further comprising at least one fiber optic residing in the hole for transmitting the wave.

10

38. The probe of claim 37, wherein the fiber optic cladding or core is selected from a group of materials consisting of diamond, sapphire, crystalline or amorphous refractory materials, metal oxides, semiconductor material, intermetallics, or a combination thereof.

15

39. The probe of claim 24, further comprising a pressure sensitive element on the window.

20

40. The probe of claim 24, further comprising a temperature sensitive element on the window.

25

41. The probe of claim 40, wherein the window is a single crystalline material having a 100 plane and crystallographic axes of 110, wherein the temperature sensitive element is disposed on the 100



-57-

plane of the window and on a 45 degree angle with respect to the 110 axis.

42. The probe of claim 40, wherein the window  
5 is a single crystalline window having a 100 plane and crystallographic axes of 110, and wherein the temperature sensitive element includes:

a first temperature sensitive element disposed on the 100 plane; and

10 a second temperature sensitive element in series with the first element and disposed on the 100 plane, wherein the first element is on the 110 axis and the second element defines a 90 degree angle with respect to the 110 axis.

15 43. An electromagnetic wave reflector, comprising:

a body including a reflector surface;

a reflective layer on the reflector surface;

20 and

a protective coating, disposed on the reflective layer, adapted to transmit electromagnetic waves to the reflective layer, the protective coating selected from a group of  
25 materials consisting of diamond, diamond-like

-58-

material, sapphire, silicon carbide, carbon nitride, titanium nitride, or a combination thereof.

44. An electromagnetic wave reflector,  
5 comprising:

a body including a reflector surface; and

a protective reflective layer, disposed on the reflector surface, comprising:

10 (i) a compound selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, sapphire, carbon nitride, silicon carbide, titanium nitride, crystalline or amorphous metal oxides, semiconductors, intermetallics, or a combination thereof; and

15 (ii) one or more additives or alloys selected from the group consisting of silver, gold, aluminum, rhodium, or a combination thereof.

45. An electromagnetic wave reflector  
20 comprising:

a body capable of transmitting electromagnetic waves and resistant to abrasion, the body having a fluid-facing side and a opposite side;

25 a plate adjacent to the opposite side of the body; and

-59-

a reflector interposed between the body and the plate protecting the reflector from exposure to the fluid.

5           46. An electromagnetic wave reflector, comprising:

a body having a reflective surface; and

10           a protective coating comprising a single crystalline or amorphous semiconductor or a refractory material capable of transmitting electromagnetic waves.

47. A biomedical probe, comprising:

a sleeve forming a hypodermic needle;

15           a reflector in the sleeve; and

at least one fiber optic in the sleeve for emitting and/or collecting an electromagnetic wave, the fiber optic spaced from the reflector, the fiber optic and the reflector defining a fluid slot, wherein the reflector reflects the emitted wave transmitted through the fluid toward the fiber optic.

20

48. A biomedical probe, comprising:

25

a sleeve forming a hypodermic needle;

a reflector in the sleeve;

-60-

a liner housed in the sleeve;

a fiber optic pair, housed in the liner, facing  
the reflector, wherein at least one fiber is for  
emitting and at least one fiber is for collecting an  
electromagnetic wave; and  
wherein the fiber optic pair spaced from the  
reflector defines a fluid slot.

5

10

49. The biomedical probe of claim 45, further  
comprising a connector attached to at least one  
fiber optic of the fiber optic pair and a sealing  
window to form a vacuum or gas sealed chamber.

15

50. A probe for monitoring a fluid medium,  
comprising:

a base having an upper and a lower surface, and  
a plurality of holes extending from the upper to the  
lower surface;

20

means for sealing the plurality of holes and  
transmitting an electromagnetic wave; and

a reflector, spaced from the window, for  
reflecting the electromagnetic wave.

25

51. The probe of claim 50, further comprising  
at least one fiber optic in at least one hole.

-61-

52. The probe of claim 50, further comprising  
at least one fiber optic pair, wherein one fiber  
emits an electromagnetic wave into the fluid and the  
other fiber collects the electromagnetic wave after  
interaction with the fluid.

53. The probe of claim 50, further comprising  
a fiber optic bundle in at least one hole.

54. The probe of claim 50, wherein the ends of  
a fiber optic pair make intimate contact with the  
sealing means.

55. The probe of claim 50, wherein the sealing  
means makes intimate contact with a fiber optic pair  
in the hole.

56. The probe of claim 50, wherein the sealing  
means includes an individual window for each hole.

57. The probe of claim 50, wherein the sealing  
means includes a window for all of the plurality of  
holes.

58. The prob of claim 50, wherein the sealing  
means includes means for targeting independent wave

-62-

bands for specific elements, compounds or mixtures  
in the fluid medium.

5           59. The probe of claim 50, wherein the sealing  
means includes a bandpass filter disposed in the  
path of an electromagnetic wave for targeting a wave  
band for an element, a compound or a mixture in the  
fluid medium.

10           60. The probe of claim 59, wherein a bandpass  
filter is disposed between an electromagnetic source  
and the sealing means.

15           61. The probe of claim 50, further comprising  
a temperature sensitive element adjacent the surface  
of the window facing away from the fluid and toward  
the fiber optic.

20           62. A probe for monitoring a fluid medium,  
comprising:

a base having an upper surface and a lower  
surface, and a cavity in the upper surface, and at  
least one hole extending from the upper to the lower  
surface for transmitting an electromagnetic wave;

25           at least one fiber optic in the hole for  
emitting and/or collecting the wave;

-63-

a window having a first major surface and a second major surface, wherein the first major surface of the window faces toward the upper surface of the base and the second major surface of the window faces toward the fluid, wherein the fluid pressure is applied in a direction that causes the window to flex toward the cavity in the base and wherein the force collector window is capable of transmitting the electromagnetic wave; and

a reflector, spaced apart from the window, for reflecting the electromagnetic wave.

63. The probe of claim 62, wherein the base is selected from a group of materials consisting of an amorphous refractory metal oxide, a crystalline refractory metal oxide, a semiconductor material, a metal, a metal alloy, or a combination thereof having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

64. The probe of claim 62, wherein the base is selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, quartz, beryllium oxide, silicon nitride, silicon carbide compounds, brylia and alumina, MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  compounds, zirconium oxide and aluminum oxide systems,  $\text{SiO}_2$  and

-64-

aluminum compounds, silicon nitrate and aluminum  
oxide compounds, a combination thereof, or a metal  
oxide compound suitable for ceramic processing, the  
materials having a temperature coefficient of  
5 expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

65. The probe of claim 62, wherein the window  
is selected from a group of materials consisting of  
an amorphous refractory metal oxide, a crystalline  
10 refractory oxide, a semiconductor material, or a  
combination thereof having a temperature coefficient  
of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

66. The probe of claim 62, wherein the window  
15 is selected from the group of materials consisting  
of single crystalline sapphire, polycrystalline  
sapphire, diamond, quartz, alumina, beryllium oxide,  
silicon nitride, silicon carbide compounds, brylia  
and alumina, MgO and  $\text{Al}_2\text{O}_3$  compounds, zirconium oxide  
20 and alumina oxide systems,  $\text{SiO}_2$  and alumina  
compounds, silicon nitrate and aluminum oxide  
compounds, or a metal oxide compound suitable for  
ceramic processing, the materials having a  
temperature coefficient of expansion of up to about  
25  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .



-65-

67. The probe of claim 62, wherein the reflector includes a body with a reflective surface and a protective coating comprising a crystalline semiconductor, an amorphous semiconductor, a refractory material, or a combination thereof capable of transmitting electromagnetic waves.

68. The probe of claim 62, wherein the reflector comprises a body including a reflector surface, a reflective layer on the reflector surface, a protective coating on the reflective layer, the protective coating selected from a group of materials consisting of diamond, diamond-like material, sapphire, silicon carbide, carbon nitride, titanium nitride, or a combination thereof.

69. The probe of claim 62, wherein the reflector comprises a body including a reflector surface and a protective reflective layer, disposed on the reflector surface, the protective reflective layer, comprising:

(i) a compound selected from the group of materials consisting of diamond, diamond-like material, sapphire, carbon nitride, silicon carbide, titanium nitride, crystalline metal oxide, amorphous

-66-

metal oxide, a semiconductor, and intermetallics,  
and

(ii) one or more additives or alloys selected  
from the group of materials consisting of silver,  
5 gold, aluminum, rhodium, or a combination thereof.

70. The probe of claim 62, wherein the  
reflector comprises:

10 a body capable of transmitting electromagnetic  
waves and resistant to abrasion, the body having a  
fluid-facing side and a opposite side,

a plate adjacent the opposite side of the body,  
and

15 a reflector interposed between the body and the  
plate protecting the reflector from the fluid.

71. The probe of claim 67, 68, 69 or 70,  
further comprising a sleeve housing the base and the  
window, strengthening the base, extending beyond the  
20 window and supporting the reflector.

72. The probe of claim 62, further comprising  
a sleeve housing and strengthening the base and the  
window.

-67-

73. The probe of claim 62, further comprising a bonding layer, the window mounted to the base by the bonding layer selected from a group of materials consisting of ceramic glass, glass, a brazing material, the materials having a temperature coefficient of expansion of up to about  $1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{F}$ .

74. The probe of claim 62, further comprising a sleeve housing the base, extending beyond the window, and supporting the reflector spaced from the window.

75. The probe of claim 62, wherein one fiber optic in the hole is surrounded by a plurality of fiber optics.

76. The probe of claim 75, wherein the one fiber optic emits an electromagnetic wave and the plurality of fiber optics collect the electromagnetic wave.

77. The probe of claim 75, wherein the one fiber optic collects an electromagnetic wave and the plurality of fiber optics emit the electromagnetic wave.

-68-

78. The probe of claim 62, wherein the fiber optic cladding or core is selected from a group of materials consisting of diamond, sapphire, crystalline or amorphous refractory materials, metal oxides, semiconductor material, intermetallics, or a combination thereof.

79. The probe of claim 62, wherein the window is a single crystalline material having a 100 plane and crystallographic axes of 110 and further comprising at least one temperature sensitive element disposed on the 100 plane of the window and along a 45 degree angle with respect to the 110 axis.

80. The probe of claim 62, wherein the window is a single crystalline window having a 100 plane and crystallographic axes of 110 and further comprising:

a first temperature sensitive element disposed on the 100 plane; and

a second temperature sensitive element in series with the first element and disposed on the 100 plane, wherein the first element is on the 110 axis and the second element is on a 90 degree angle with respect to the 110 axis.

-69-

81. A package for a fiber optic probe,  
comprising:

a housing including a connector end and a  
window end;

5 a window, disposed at the window end, including  
an inner surface facing into the housing and an  
outer surface facing the fluid;

a resilient fiber optic, having an end adjacent  
the inner surface of the window and an opposite end  
10 adjacent the connector end, whereby the fiber optic  
is under compression to compensate for any thermal  
expansion of the housing;

a reflector, spaced from the window, for  
reflecting the electromagnetic wave; and

15 a sleeve housing the base and the window,  
strengthening the base, and extending beyond the  
window to support the reflector.

82. The package of claim 81, wherein the  
20 housing is adapted for installation in a female  
port, and includes threads and a tip to engage the  
port to seal the housing in the port, the sleeve  
being spaced from the port to form an isolation slot  
to reduce any stress from being transferred to the  
25 window during installation.

-70-

83. The package of claim 82, wherein the sleeve is spaced from the base to form a double isolation slot to further reduce stress from being transferred to the window.

5

84. A probe for monitoring a fluid medium, comprising:

a base having at least one hole;

10 a window, disposed across the hole, capable of transmitting at least part of an electromagnetic wave; and

a reflector in the fluid, spaced apart from the window, disposed to reflect at least part of the electromagnetic wave.

15

85. The probe of claim 84, further comprising at least one fiber optic in the hole.

86. A probe for monitoring a fluid pressure, temperature and composition, simultaneously or separately, comprising:

20 a pressure cell base having an upper and lower surface, a cavity in the upper surface, at least one hole extending from the upper surface to the lower surface;

25

a fiber optic in the hole;

-71-

a sapphire force collector diaphragm having first and second major surfaces, mounted on the pressure cell base over the cavity, so that the first major surface faces toward the upper surface of the base and the second major surface faces toward the fluid being monitored so that the pressure of the fluid is applied in a direction that causes the diaphragm to flex toward the base;

a silicon layer, formed on the first major surface of the diaphragm, doped with P-type or N-type dopant atoms; and

a temperature sensitive element.

87. The probe of claim 84, wherein the diaphragm is a single crystalline material having a 100 plane and crystallographic axes of 110 and the temperature sensitive element is disposed on the 100 plane of the diaphragm and defining a 45 degree angle with respect to the 110 axis.

88. The probe of claim 84, wherein the diaphragm is a single crystalline diaphragm having a 100 plane and crystallographic axes of 110, the temperature sensitive element including:

a first temperature sensitive element disposed on the 100 plane; and

-72-

a second temperature sensitive element in series with the first element and disposed on the 100 plane, wherein the first element is on the 110 axis and the second element is on a 90 degree angle with respect to the 110 axis.

89. A probe for monitoring a fluid pressure, temperature and composition, simultaneously or separately, comprising:

a pressure cell base having an upper and lower surface, a cavity in the upper surface, at least one hole extending from the upper surface to the lower surface;

at least a fiber optic pair, in the hole, for emitting and/or collecting an electromagnetic wave;

a force collector diaphragm having first and second major surfaces, mounted on the pressure cell base over the cavity, so that the first major surface faces toward the upper surface of the base and the second major surface faces toward the fluid being monitored so that the pressure of the fluid is applied in a direction that causes the diaphragm to flex toward the base, wherein the diaphragm is a single crystalline diaphragm having a 100 plane and crystallographic axes of 110;



-73-

at least one wheatstone bridge formed on the first major surface of the diaphragm, wherein the bridge is doped with P-type or N-type dopant atoms;

5 a first temperature sensitive element disposed on the 100 plane; and

a second temperature sensitive element in series with the first element and disposed on the 100 plane, wherein the first element is on the 110 axis and the second element is on a 90 degree angle with respect to the 110 axis

10

90. A probe for monitoring a fluid pressure, temperature and composition, simultaneously or separately, comprising:

15 an alumina pressure cell base having an upper and lower surface, a cavity in the upper surface, at least one hole extending from the upper surface to the lower surface;

at least a fiber optic pair, in the hole, for emitting and/or collecting an electromagnetic wave;

20

a sapphire force collector diaphragm having first and second major surfaces, mounted on the pressure cell base over the cavity, so that the first major surface faces toward the upper surface of the base and the second major surface faces toward the fluid being monitored so that the

25

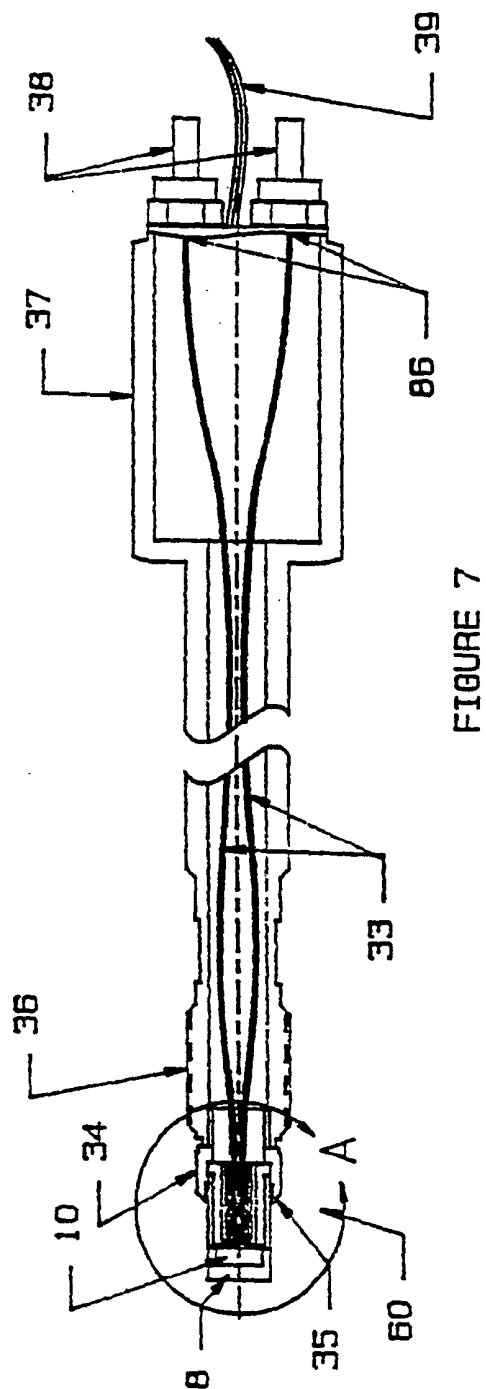
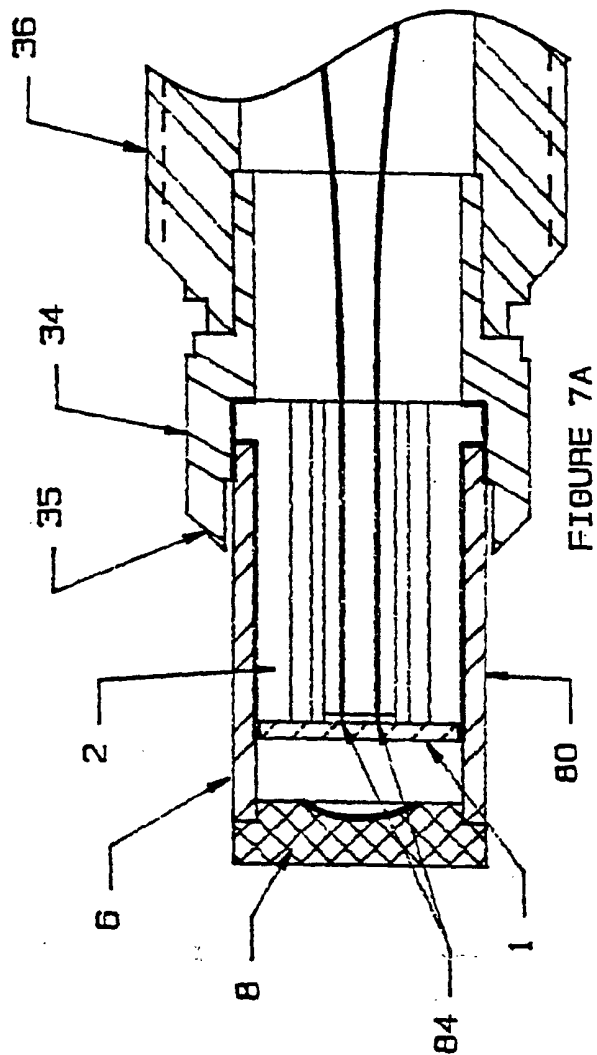
-74-

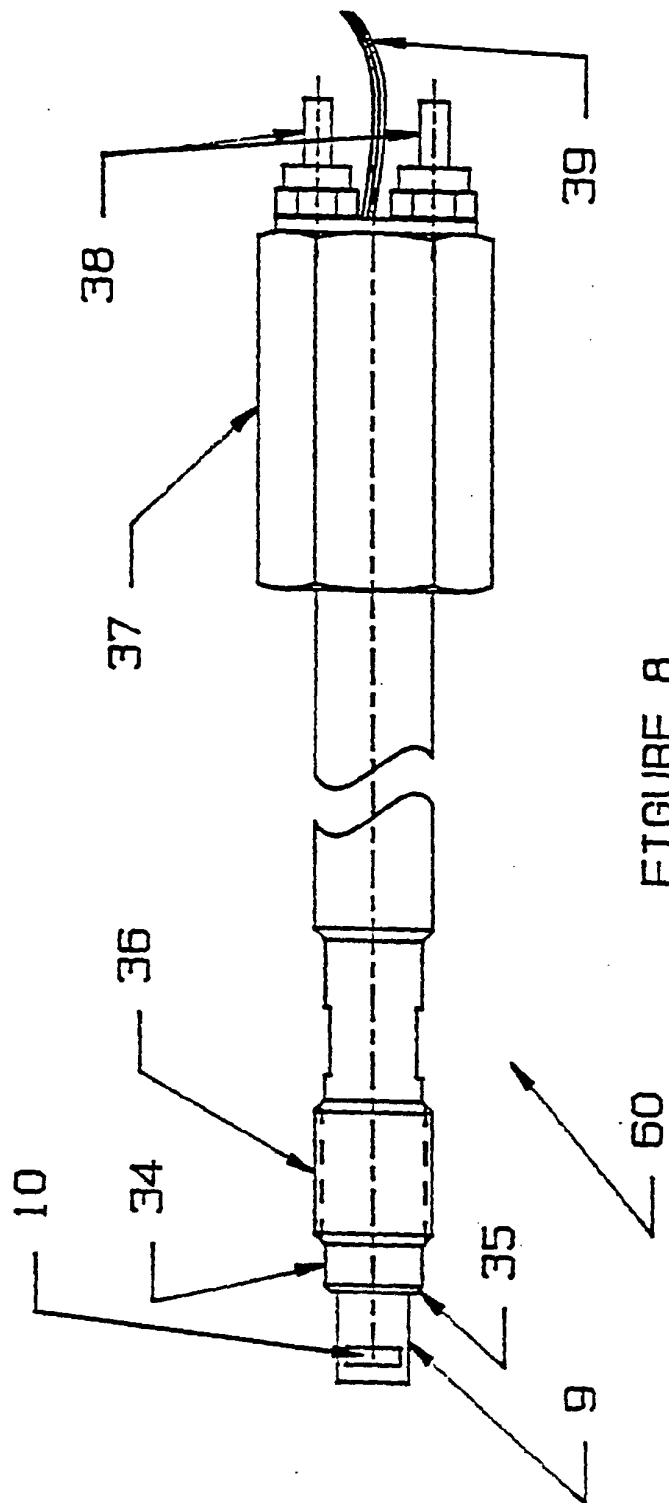
pressure of the fluid is applied in a direction that causes the diaphragm to flex toward the base, wherein the diaphragm is a single crystalline diaphragm having a 100 plane and crystallographic axes of 110;

at least one silicon wheatstone bridge formed on the first major surface of the diaphragm, wherein the bridge is doped with P-type dopant atoms;

a first silicon temperature sensitive element doped with P-type dopant atoms disposed on the 100 plane; and

a second temperature sensitive element doped with P-type dopant in series with the first element and disposed on the 100 plane, wherein the first element is on the 110 axis and the second element is on a 90 degree angle with respect to the 110 axis.







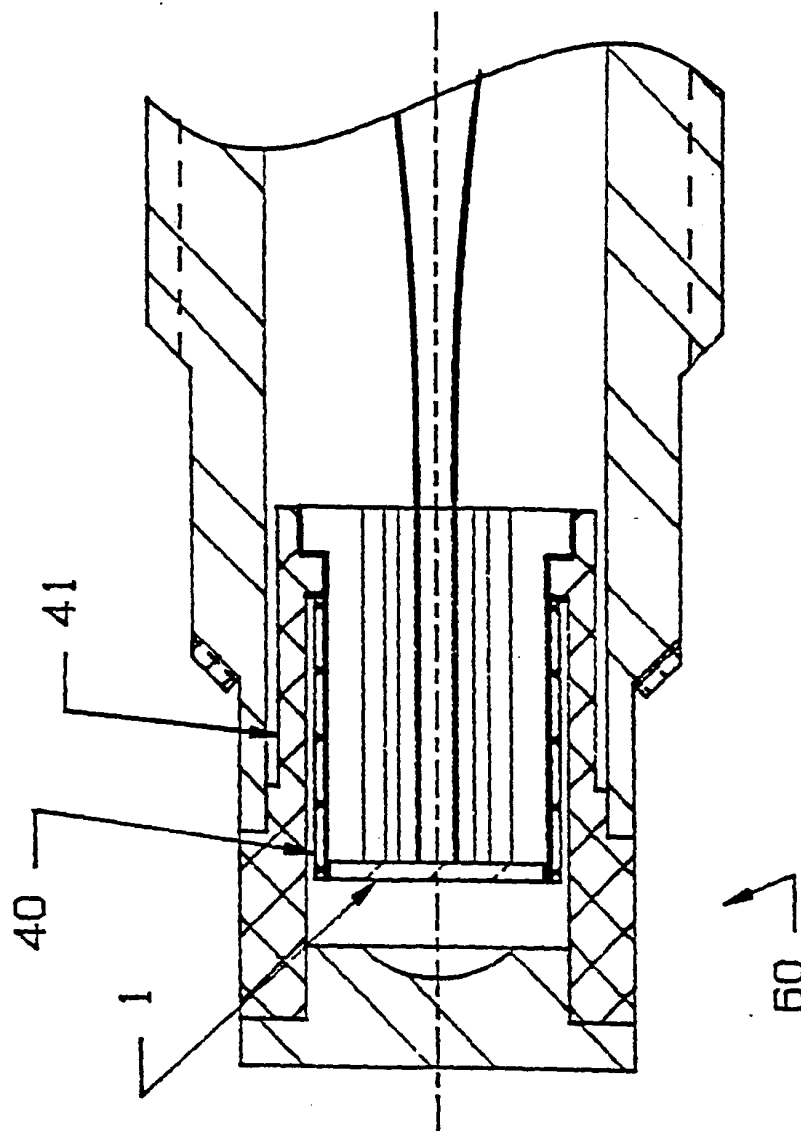


FIGURE 10

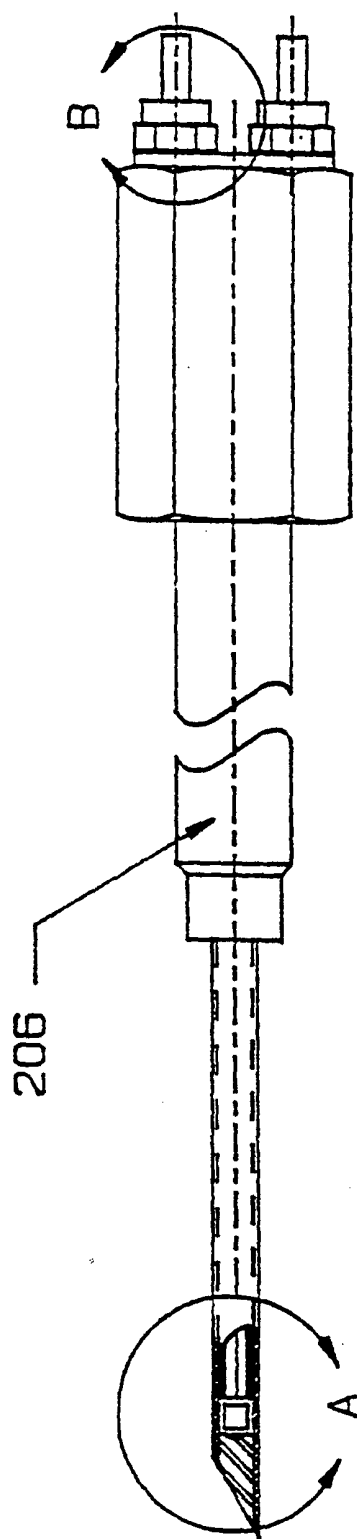


FIGURE 11

14 / 16

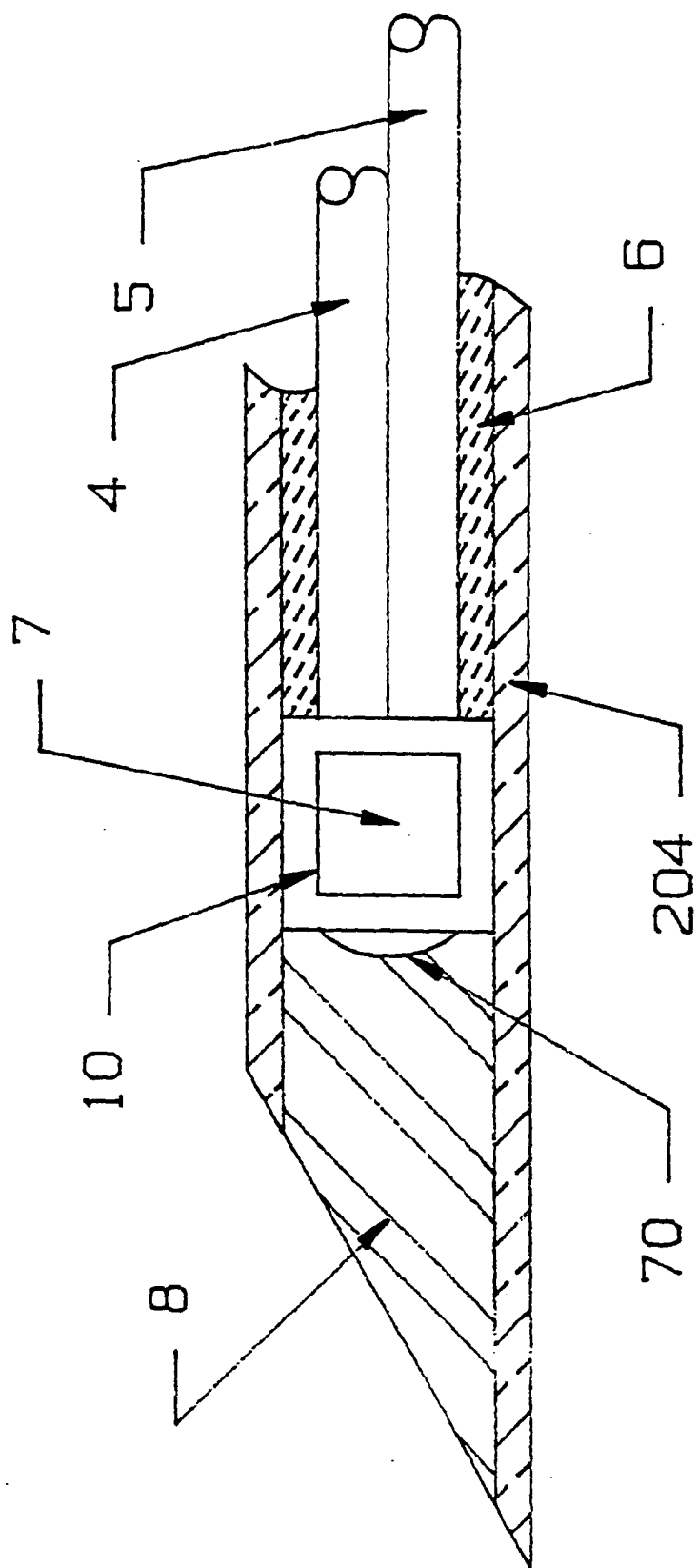


FIGURE 11A



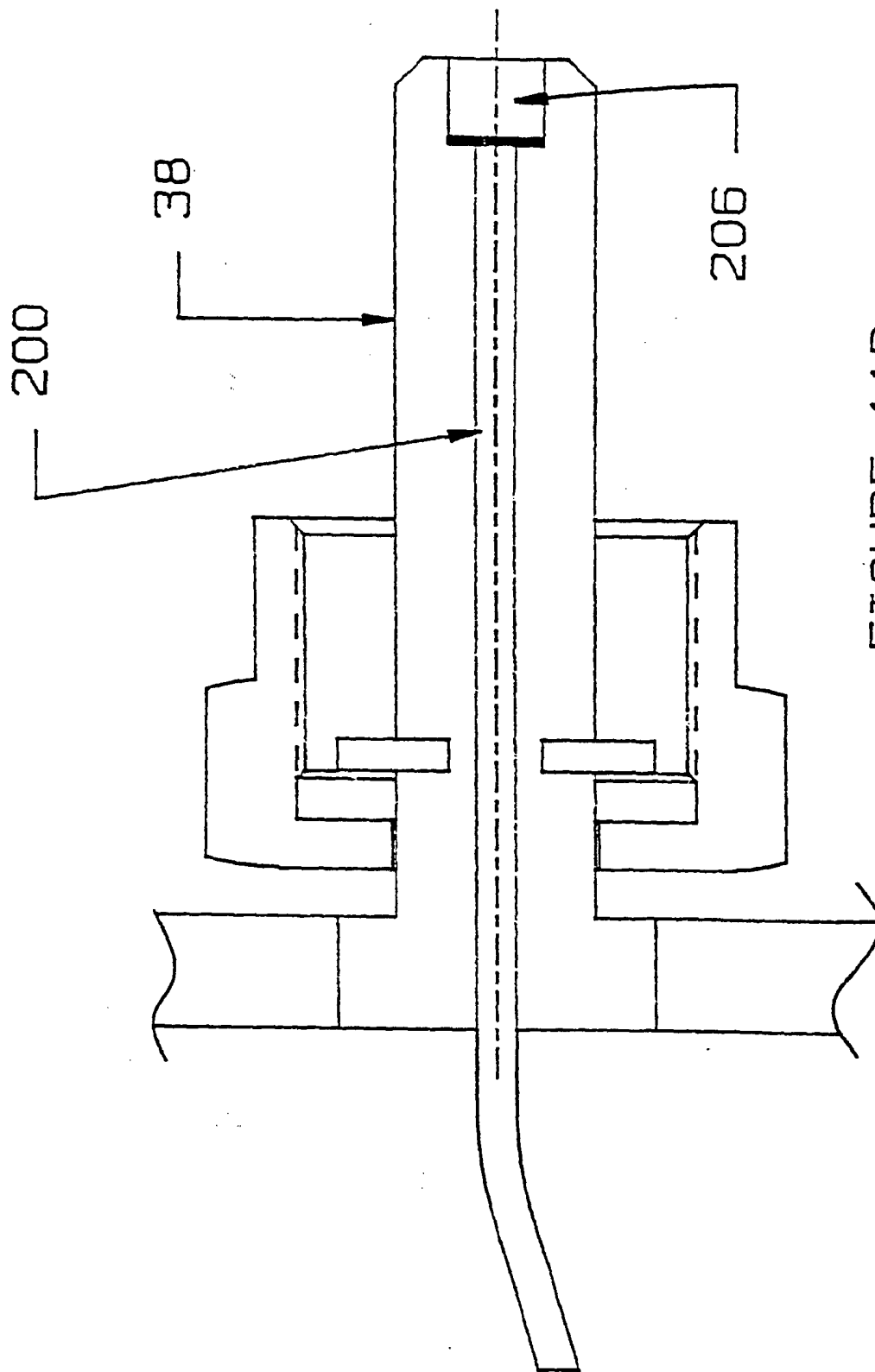


FIGURE 11B

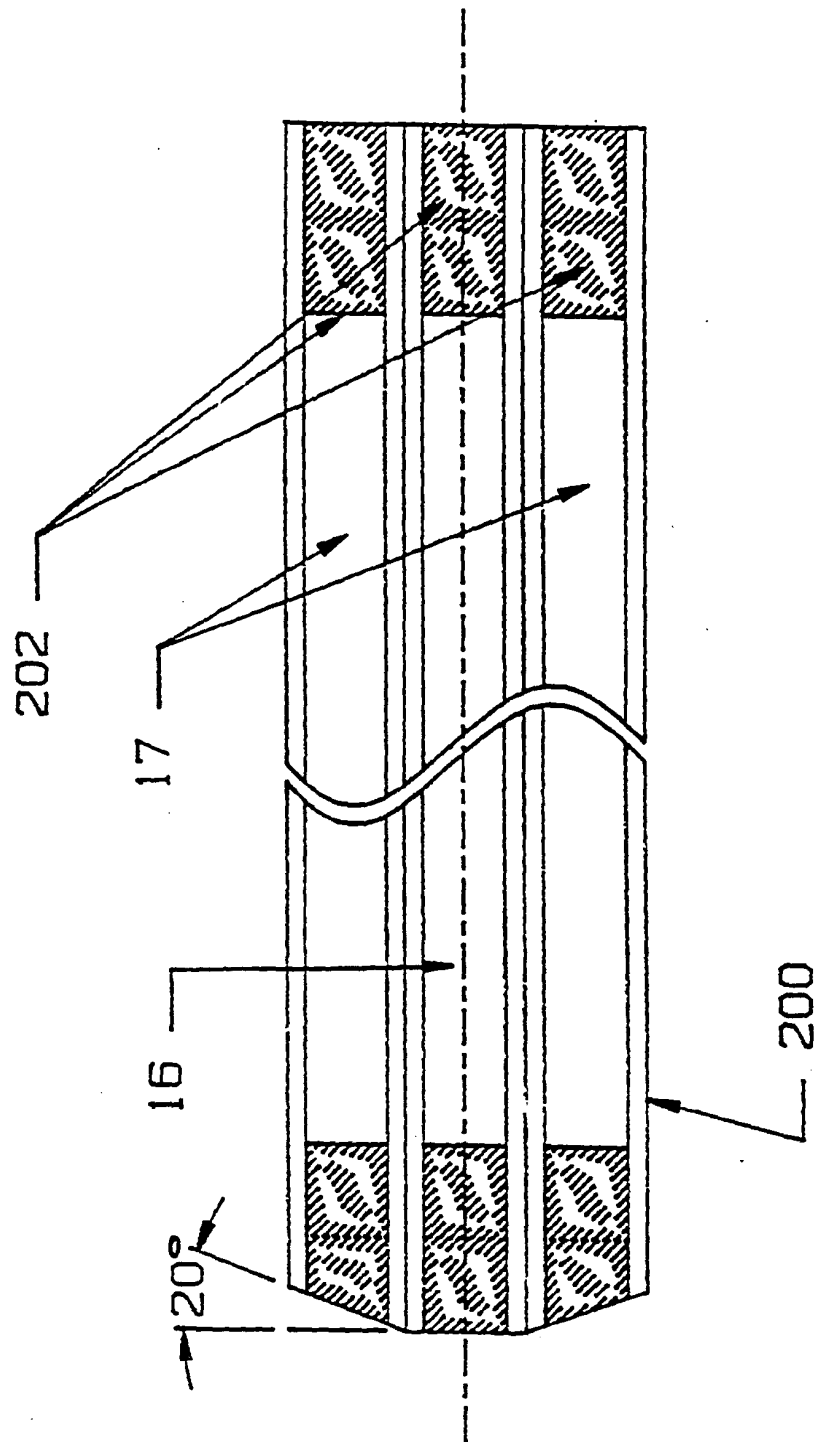


FIGURE 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US94/02355

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(5) : A61B 5/00; G01L 9/00, 9/06

US CL : 73/705; 128/667; 356/72, 128

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 73/705, 714, 715, 722; 128/667; 356/72, 128, 441, 445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS: diaphragm, reflector, fiber optic, temperature, pressure, probe, needle

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 5,107,847 (KNUTE ET AL) 28 APRIL 1992, Figs. 2-4.	1-90
A	US, A, 4,670,649 (SENIOR ET AL) 02 JUNE 1987, Fig. 6.	1-90
A	US, A, 4,589,286 (BERTHOLD, III) 20 MAY 1986, See Figure	1-90
A	US, A, 4,787,396 (PIDORENKO) 29 NOVEMBER 1988, See Figs. 2-5.	1-90
A	US, A, 4,803,992 (LEMELSON) 14 FEBRUARY 1989, Figs. 1-16.	1-90
A	US, A, 5,146,083 (ZUCKERWAR ET AL) 08 SEPTEMBER 1992, Fig. 4.	1-90

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

"	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 AUGUST 1994

Date of mailing of the international search report

10 AUG 1994

 Name and mailing address of the ISA/US  
 Commissioner of Patents and Trademarks  
 Box PCT  
 Washington, D.C. 20231

Facsimile No (703) 305-3594

Authorized officer

for

David Hardy

Telephone No (703) 308-4092

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/02355

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	US, A, 5,280,788 (JANES ET AL) 25 JANUARY 1994, Figs. 6-8.	1-90



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>C12Q 1/04, G01N 33/497</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 97/08337</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 6 March 1997 (06.03.97)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP96/03604 <b>(22) International Filing Date:</b> 14 August 1996 (14.08.96) <b>(30) Priority Data:</b> 95305986.2      25 August 1995 (25.08.95)      EP <i>(34) Countries for which the regional or international application was filed:</i> GB et al. <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> UNIPATH LIMITED [GB/GB]; Wade Road, Basingstoke, Hampshire RG24 0PW (GB). <b>(71) Applicant (for US only):</b> SAWHNEY, Rohini (heiress of the deceased inventor) [GB/GB]; 38 Petersfield Close, Chineham, Basingstoke, Hampshire RG24 8WP (GB). <b>(72) Inventor:</b> SAWHNEY, Deepak, Raj (deceased). <b>(74) Agent:</b> BUTLER, David, John; Unilever plc, Patent Division, Colworth House, Sharnbrook, Bedford MK44 1LQ (GB).		<b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> METHODS AND APPARATUS FOR DETECTING MICROORGANISMS  <b>(57) Abstract</b>  An "electronic nose" comprising an array of different odour-reactive sensors is used to enhance the speed of detection of viable microorganisms in blood culture, by detecting the level of volatile compounds in the atmosphere adjacent a culture medium. An earlier determination of the identity of the proliferating microorganisms can also be derived.		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	Mexico
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Niger
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Netherlands
BE	Belgium	HU	Hungary	NO	Norway
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Romania
BY	Belarus	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LT	Lithuania	SZ	Swaziland
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TG	Togo
DE	Germany	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
EE	Estonia	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	UG	Uganda
FI	Finland	MN	Mongolia	US	United States of America
FR	France	MR	Mauritania	UZ	Uzbekistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Methods and Apparatus for Detecting  
Micro-Organisms

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to methods and apparatus for detecting micro-organisms, for example in blood culture.

BACKGROUND TO THE INVENTION

The screening of biological samples and other materials for the possible presence of contaminating micro-organisms is conducted on a very large scale. A particular example is the screening of body fluid samples, especially blood samples, for the possible presence of pathogenic organisms. In a typical clinical laboratory, hundreds of blood samples are processed daily. Many systems have been proposed for automating and de-skilling such procedures. A variety of commercial systems exist. Although much work has gone into speeding up the technology, the systems available today are still slow. In a typical blood sample analysing system, the individual blood sample is injected into a bottle containing a liquid culture medium. The inoculated bottle is incubated for example over-night. Over a number of hours, viable micro-organisms present in the original sample can metabolise and proliferate in the medium. Eventually this proliferation can lead to a significant change in the content of the gaseous headspace within the bottle. Most commercially-available systems are designed to detect a significant increase in headspace pressure caused by gas production by the proliferating organisms. It can take a considerable number of hours before the organisms cause a sufficient increase in headspace pressure to enable growth to be recognised. Although this tells the clinician that micro-organisms are growing within the bottle and therefore were present in the original sample, the identity of those micro-organisms is unknown at that

stage. With presently-available systems the best identification possible, in systems using selective media and/or using a change in carbon dioxide or oxygen content in the headspace gas, is whether the proliferating micro-organisms are aerobic or anaerobic. This information is of limited clinical benefit. Moreover, the original sample might contain more than one type of organisms. The culture must be subjected to further study, for example by plating and antibiotic susceptibility testing, before a specific pathogen can be identified. Thus, if the blood sample has been taken from a diseased patient, it is many hours before the possible cause of the patient's condition can be identified.

Therefore there is a need for a detection system which enables the presence of viable micro-organisms within the inoculated culture to be ascertained sooner. Furthermore, it would be extremely beneficial if the early detection of micro-organisms could be combined with early identification of their species or genus. A clinical assessment of the patient's condition could therefore be obtained much sooner.

#### GENERAL DESCRIPTION OF THE INVENTION

By the invention we have found that the application of so-called "electronic nose" technology can substantially reduce the time required to detect micro-organisms in blood culture, and provides the additional possibility that simultaneously with the detection of micro-organisms a (preliminary) identification of the type of micro-organism present in the culture can be provided. Clinically useful information can thereby be obtained from a blood sample much more rapidly.

The invention provides a method of detecting micro-organisms in a liquid culture medium inoculated with a



sample suspected of containing micro-organisms, involving:

incubating the inoculated liquid culture medium for a period of time sufficient to encourage micro-organism metabolism; and

detecting whether micro-organism metabolism has occurred by determining, in a gaseous atmosphere adjacent the liquid culture medium, the presence or concentration of a volatile compound which is generated, consumed or modified by metabolising micro-organisms.

Preferably, determination of the presence or concentration of the volatile compound is conducted periodically during the incubation period, and an indication that micro-organism metabolism has occurred is given when a pre-set level of the volatile compound is detected.

Preferably, the determination of the presence and/or concentrations of a plurality of volatile compound provides a 'finger-print' indicative of the presence of a particular genus or species of micro-organism. Ideally, the 'finger-print' is determined by means of an 'electronic nose'.

The invention is particularly applicable to blood culture.

Ideally, the method of the invention is conducted using conventional culture bottles, and the gaseous atmosphere within such bottles comprises the headspace gas. Preferably, the headspace gas pressure is also monitored to provide a further indication of micro-organism presence.

The invention also provides apparatus for detecting the presence of micro-organisms in a sample, comprising:

a container in which a liquid culture medium inoculated with the sample can be incubated; and

means for detecting within a gaseous atmosphere adjacent to the liquid culture medium while the medium is being incubated, the presence or concentration of one or more volatile compounds which are generated, consumed or modified by metabolising micro-organisms. Optionally, the apparatus additionally comprises means to indicate when the presence or concentration of a volatile compound being detected has attained or fallen to a pre-set level.

10 An important embodiment of the invention is a blood culture facility comprising:

an incubation chamber for containing a plurality of a blood culture bottles;

15

means for individually sampling continuously or intermittently the headspace gas within culture bottles placed within the chamber;

20 'electronic nose' means for determining a volatile compound 'finger-print' in each sampled headspace gas;

electronic means associated with the 'electronic nose' means, programmed to identify a volatile compound 'finger-print' change indicative of the metabolism of micro-organisms within an individual culture bottle, and preferably also to derive from the changed volatile compound 'finger-print' the identity of a genus or species of micro-organisms present within the individual culture bottle; and, associated with the electronic means,

visual display means and/or print-out means to reveal the presence and/or identity of micro-organisms within one or more of the incubating culture bottles. Optionally, the facility additionally comprises means for detecting within any one of the individual incubating culture bottles a change in headspace gas pressure indicative of the presence

of micro-organisms.

The skilled reader will appreciate that in the context of the invention the expression "volatile compound" is being used herein to denote a compound that is produced only in trace amounts by a metabolising micro-organism. A volatile compound is therefore quite different from the gaseous materials, especially oxygen and carbon-dioxide, which may be consumed or generated in abundance by proliferating micro-organisms and which therefore lead to gross effects such as detectable pressure changes.

Appropriate "electronic nose" technology is described, for example, in 'Sensor arrays using conducting polymers for electronic nose', Chapter 15 in "Sensors and Sensory System for an Electronic Nose", Eds. Gardner, JW and Bartlett, PN, NATO ASI Series, Series E, Applied Sciences - 212, 237, (1992); and Hodgins, D, 'The Electronic Nose - A new concept in comparative analysis', Brewer's Guardian, 24, July (1993).

Identification of the presence of micro-organisms in accordance with the invention can be determined by observing the presence and/or concentration of one or more specific volatile compounds in the gaseous atmosphere. From the scientific literature it is already known that various species of micro-organisms generate characteristic volatile compounds. By tuning the system to the identification of one or more pre-determined volatile compounds it can be rendered species/genus specific. Examples of suitable volatile compounds and species/genus with which they are already associated are given below in Table 1.

However, as is the case with the presently available "electronic nose" technology, the invention can make use of a multiplicity of sensors, each of which is based on a

different reactive polymer or other material, which together provide a complex and unique response to an "odour profile" without necessarily identifying specific volatile components of that odour. By comparing this complex response from the sensors with a standardized response from known micro-organisms species cultured under comparable conditions, a positive identification of the metabolising micro-organisms can be derived.

By practice of the invention we have found that it is possible to recognise the presence of microorganisms within a blood culture system within merely 4-6 hours in case of microorganisms of the species Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus and Candida albicans. This is a considerable improvement on the normal response time within conventional blood culture systems wherein observation of the growth of these species is not normally possible until after 18-50 hours of incubation. A distinctive "finger-print" associated with these species can be obtained concurrently using the invention. Conventional identification procedures which must follow the incubation stage normally take an additional 24-48 hours.

The gaseous headspace atmosphere within a culture bottle is already saturated with volatile components from the culture medium itself. At least during the initial stages of micro-organism proliferation the amounts of distinctive volatile compounds associated with those organisms will be very small and one would expect their presence to be masked by the volatiles from the medium. It is therefore most surprising that a system based on volatile compound detection can provide such an early indication of micro-organism presence and, additionally, provide worthwhile information on species or genus identity.

By way of example only, a blood culture facility in

accordance with the invention will now be described with reference to the accompanying drawings, of which:

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5

Figure 1 illustrates the general layout of a blood culture facility for handling a plurality of conventional blood culture bottles;

10

Figure 2 illustrates in cross-section an individual blood culture bottle with means for linking the bottle to an 'electronic nose'; and

15

Figures 3 and 3a depict a "cluster map" showing different multi-sensor responses to the volatile compound fingerprints of a selection of common bacterial species after several hours incubation.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20

Referring to Figure 1, the apparatus comprises an incubation chamber 110 having a front loading facility 111. The incubation chamber is shown in partially cut-away form to reveal the interior. The chamber 110 contains a tray 112 having a plurality of individual recesses 113 each of which can contain a conventional blood culture bottle 114. An array of bottles is standing within tray 112. For easy access to the bottles, the tray can be slid or otherwise moved in and out of the chamber via the front loading facility, but this aspect is not critical to the invention.

30

Each culture bottle 114 has an overcap 115 which is linked via a flexible tube 116 to a central location in the roof 117 of the chamber. At this location an external "junction box" 118 provides means for connecting the internal tubes 116 to a single external tube 119 which leads to an "electronic nose" facility 120. Linked to the electronic

35

nose is a micro-processor/VDU 121.

Incubation chamber 110 is with provided heating means (not shown) and temperature-regulating means (also not shown).  
5 Ideally the incubation chamber is also provided with means for magnetically stirring the contents of each culture bottle, as described in WO 94/02238.

Referring to Figure 2, each individual culture bottle 114  
10 is of the conventional upright cylindrical glass construction with a cylindrical neck 200 of narrower diameter than the body of the bottle. The top of the bottle is sealed by a conventional rubber septum 201. An overcap 115, for example moulded from plastics material, is  
15 secured on the top of the bottle, extending over the entire septum. For example, this overcap can be a "push fit" onto the top of the bottle or can be clipped thereon by resilience in the moulding. Overcap 115 is provided with a centrally-disposed downwardly-projecting hollow needle  
20 202 which pierces the septum when the overcap is applied to the bottle. The needle extends downwardly into the gaseous headspace 203 within the bottle, but does not reach the surface 204 of liquid growth medium 205 in the bottle. Within the overcap, at the top of the needle, is a  
25 bacterial filter 206 which readily permits passage of gaseous and volatile components but prevents micro-organism cells from escaping from the bottle via the needle. A short, centrally-disposed tubular extension 207 projects upwardly from the top of the overcap to provide an outlet  
30 for gaseous/volatile material through the needle. This tubular extension provides an application point for an external flexible tube 116 which can lead the gaseous/volatile material away to an analytical facility such as "electronic nose". The connection 208 between the  
35 tubular extension 207 and the external tube 115 can be a simple "push fit" as depicted, or can be provided with more positive locating means such as cooperating screw threads.

Resting on the bottom of the bottle is a magnetic "flea" 209 which can be driven by external electromagnetic means (not shown) to agitate the contents of the bottle during incubation.

5

10

Depending for example on the number of sensing heads within the electronic nose, this facility can either monitor each culture bottle continuously during the incubation or can monitor each bottle intermittently for example, every 30 minutes. If desired one group of sensors can monitor each bottle in turn.

15

20

25

In operation, each individual culture bottle is injected with a blood sample. An overcap is placed on each bottle such that the hollow needle pierces the septum. The outlet from the overcap is connected to a tube within the incubator while the bottle is being loaded into the incubator. This operation is performed in accordance with an established laboratory procedure, to ensure that the identity of each bottle is carried through into the sensing facility. At a rudimentary level this can be achieved by each bottle having an identifiable code which is associated with a particular tube within the incubator. The operator can input this code to the PC manually. Alternatively an automated reading system, such as a barcode, can be used.

30

35

While the bottles are being incubated their headspace gases can be monitored for the presence of or changes in the concentration of volatile compounds associated with micro-organism metabolism. Information in this regard is derived by the electronic nose and relayed to the PC. The PC has been programmed to evaluate this information and to derive from it an indication that micro-organism metabolism is actually occurring in a particular culture bottle. In addition, by comparing the "finger-print" derived by the electronic nose from the sampling from the headspace gas in an individual bottle with known "finger-prints" from

commonly-occurring micro-organisms, an indication is given of the likely species or genus which is proliferating within the bottle. The operator can be alerted to the fact that some bottles are proving "positive", for example by  
5 information appearing on the VDU screen. The screen can also convey more information, for example the likely identity of the micro-organisms.

10 By means of such a facility a clinically useful assessment of blood samples can be provided rapidly.

The overcap, as described above, which during use is likely to become contaminated on its inner surface by material from the sample, can be manufactured cheaply as a  
15 disposable item. The microbial filter prevents any such contamination reaching the "electronic nose" equipment during careful use of the facility.

### EXAMPLES

20 The following experiments show the advantageous application of "electronic nose" technology in the field of blood culture.

#### Methodology

A blood-culture medium, in a conventional septum-sealed culture bottle, was inoculated with a target dilution of one of a range of bacterial suspensions. Each inoculated  
30 bottle was fitted with a commercially-available "SIGNAL" (TM) pressure-based bacterial growth detection device, as described in EP-A-124193. This device has a needle extending downwardly into the culture bottle and entering the liquid medium, permitting the medium to be expressed  
35 upwardly into a chamber above the needle to indicate visibly an increase in headspace gas pressure within the bottle. The chamber is vented to the atmosphere, allowing



in this instance the atmosphere in contact with the medium to be readily accessible to an electronic nose facility. An identical control was inoculated with sterile saline solution. A typical blood culture bottle as supplied commercially contains about 80 ml of culture medium. A typical "all-purpose" aqueous formulation, as used in this experiment, is (in gm per litre):

	Phosphate buffer	0.288
10	Tryptone Soya Broth	10.0
	Gelatin peptone	10.0
	Yeast extract	5.0
	Meat extract	5.0
	Glucose	1.0
15	Sodium chloride	8.0
	L-Arginine	1.0
	Sodium Pyruvate	1.0
	Menadione	0.005
	Gelatin	1.0
20	Sodium thioglycollate	0.5
	Cysteine HCl	0.4
	Sodium bicarbonate	0.4
	Ammonium chloride	0.008
	Dithiothreitol	0.2
25	Adenine sulphate	0.01
	Sodium succinate	0.01
	Potassium nitrate	2.0
	Magnesium sulphate	0.008
	sulphonate	0.3
30	pH	7.0

The bottles were incubated at 37°C and monitored by a "BLOODHOUND" (TM) "electronic nose" after 4 hours incubation. The system used an array of 16 different sensors, based on reactive polymers. The "electronic nose" system was recorded as positive when significant response differences were apparent when compared to the control.

The conventional system was recorded as a positive when the liquid medium was visibly displaced into the upper chamber of the device, as described in EP-A-124193.

5 Some typical results are shown in Table 2, where the electronic nose indicated positive evidence of microbial presence after 4 to 6 hours, compared to a minimum of 18 hours for the conventional system.

10 Figure 3 shows other results represented as "cluster maps" of the complex sensor response to various organisms, again after only 4 to 6 hours incubation as described above. In Figure 3 the complex sensor response had been represented originally as an odourgram, ie. a polar plot representation  
15 f the responses of individual numbered sensor electrodes (1 to 16) to odour molecules (see Figure 3a for a typical example). The clusters depicted in Figure 3 are derived from such polar plots, the two principal dimensions being given in arbitrary units. In Figure 3, the clusters  
20 depicted show the complex response to the following organisms:

25	A	Control	After 6 hours
	B	Staph. aureus	After 6 hours
	C	Pseudomonas	After 6 hours
	D	Candida	After 6 hours
	E	E.coli	After 4 hours

30 It will be appreciated that a different selection of reactive sensors may yield a different response profile, and lead to a "positive" signal after a longer or shorter incubation period. Nevertheless, the principle will be the same. Within a range of available sensors, a selection can be made to achieve a rapid and distinctive "positive"  
35 response.

TABLE 1 (Part 1)

Volatile compounds associated with microbial metabolism

Volatile Compound	Pseudo- monas fluor- escens	Pseudo- monas putida	Pseudo- monas fragi	Altero- monas putre- faciens	Serratia lique- faciens	Brocho- thrix thermo- sphaeta
2-6 Dithianonane			X			
Methyl propyl- trisulphide				X		
S-N Compound M 163					X	X
S-N Compound M 189					X	X
1-Undecanol	X					
2-Propanol		X				
2-Butanol		X				
2-Octanol		X				
1,4 Butanediol			X			
2-Methyl-propanal						X
2-Methyl-butanal	X		X			X
3-Methyl-butanal			X	X	X	X

TABLE 1 (Part 2)

Volatile Compound	Pseudo- monas fluor- escens	Pseudo- monas putida	Pseudo- monas fragi	Altero- monas putre- faciens	Serratia lique- faciens	Brocho- thrix thermo- sphaeta
2-Octanone		X				
2-Decanone		X				
3-Hexanone		X				
4-Methyl-2-pentanone		X				
4-Methyl-2-heptanone		X				
5-Hepten-2-one		X				
7-Octen-2-one		X				
Acetoin						X
Propanoic acid octylester			X			
Butanoic acid methylester			X			
Butanoic acid propylester			X			
Pentanoic acid ethylester			X			

TABLE 1 (Part 3)

Volatile Compound	Pseudo- monas fluor- escens	Pseudo- monas putida	Pseudo- monas fragi	Altero- monas putre- faciens	Serratia lique- faciens	Brocho- thrix thermo- sphaeta
Decanoic acid ethylester			X			
2-Methyl butanoic acid propylester			X			
4-Methyl pentanoic acid methylester			X			
4-Hydroxy-3- pentenoic acid methylester						X
2-Methyl propanoic acid						X
2-Methyl butanoic acid						X
3-Methyl butanoic acid.						X

**TABLE 2**

Microorganism	Inoculum level (CFU's per ml).	Conventional detection time (hours)	Detection time by "electronic nose (hours)
Escherichia coli	50	18	4
Pseudomonas aeruginosa	75	36	6
Staphylococcus aureus	60	36	6
Candida albicans	8	50	6

CLAIMS

1. A method of detecting micro-organisms in a liquid culture medium inoculated with a sample suspected of containing micro-organisms, involving:

incubating the inoculated liquid culture medium for a period of time sufficient to encourage micro-organism metabolism; and

detecting whether micro-organism metabolism has occurred by determining a gaseous atmosphere adjacent the liquid culture medium, the presence or concentration of a volatile compound which is generated, consumed or modified by metabolising micro-organisms.

2. A method according to claim 1, involving the determination of the presence and/or concentration of a plurality of volatile compounds to provide a "finger-print" indicative of the presence of a particular genus or species of micro-organism.

3. A method according to claim 2, wherein the "finger-print" is determined by means of an "electronic nose".

4. A blood culture method according to any one of the preceding claims.

5. A method according to any one of the preceding claims, wherein the incubation is conducted within a culture bottle, and the gaseous atmosphere comprises the headspace gas.

6. A method according to claim 5, wherein the headspace gas pressure is also monitored to provide a further indication of micro-organism presence.

7. Apparatus for detecting the presence of micro-organisms in a sample, comprising:

5 a container in which a liquid culture medium inoculated with the sample can be incubated; and

10 means for detecting within a gaseous atmosphere adjacent to the liquid culture medium while the medium is being incubated, the presence or concentration of one or more volatile compounds which are generated, consumed or modified by metabolising micro-organisms.

15 8. Apparatus according to claim 7, additionally comprising means to indicate when the presence or concentration of a volatile compound being detected has attained or fallen to a pre-set level.

9. A blood culture facility comprising:

20 an incubation chamber for containing a plurality of blood culture bottles;

25 means for individually sampling continuously or intermittently the headspace gas within culture bottles placed within the chamber;

"electronic nose" means for determine a volatile compound "finger-print" in each sampled headspace gas;

30 electronic means associated with the "electronic nose" means, programmed to identify a volatile compound "finger-print" change indicative of the metabolism of micro-organisms within an individual culture bottle, and preferably also to derive from the changed volatile  
35 compound "finger-print" the identity of a genus or species of micro-organism present the individual culture bottle; and, associated with the electronic means,



visual display means and/or print-out means to reveal the presence and/or identity of micro-organisms within one or more of the incubating culture bottles.

- 5 10. A blood culture facility according to claim 9, additionally comprising means for detecting within any one of the individual incubating culture bottles a change in headspace gas pressure indicative of the presence of organisms.

Fig.1.

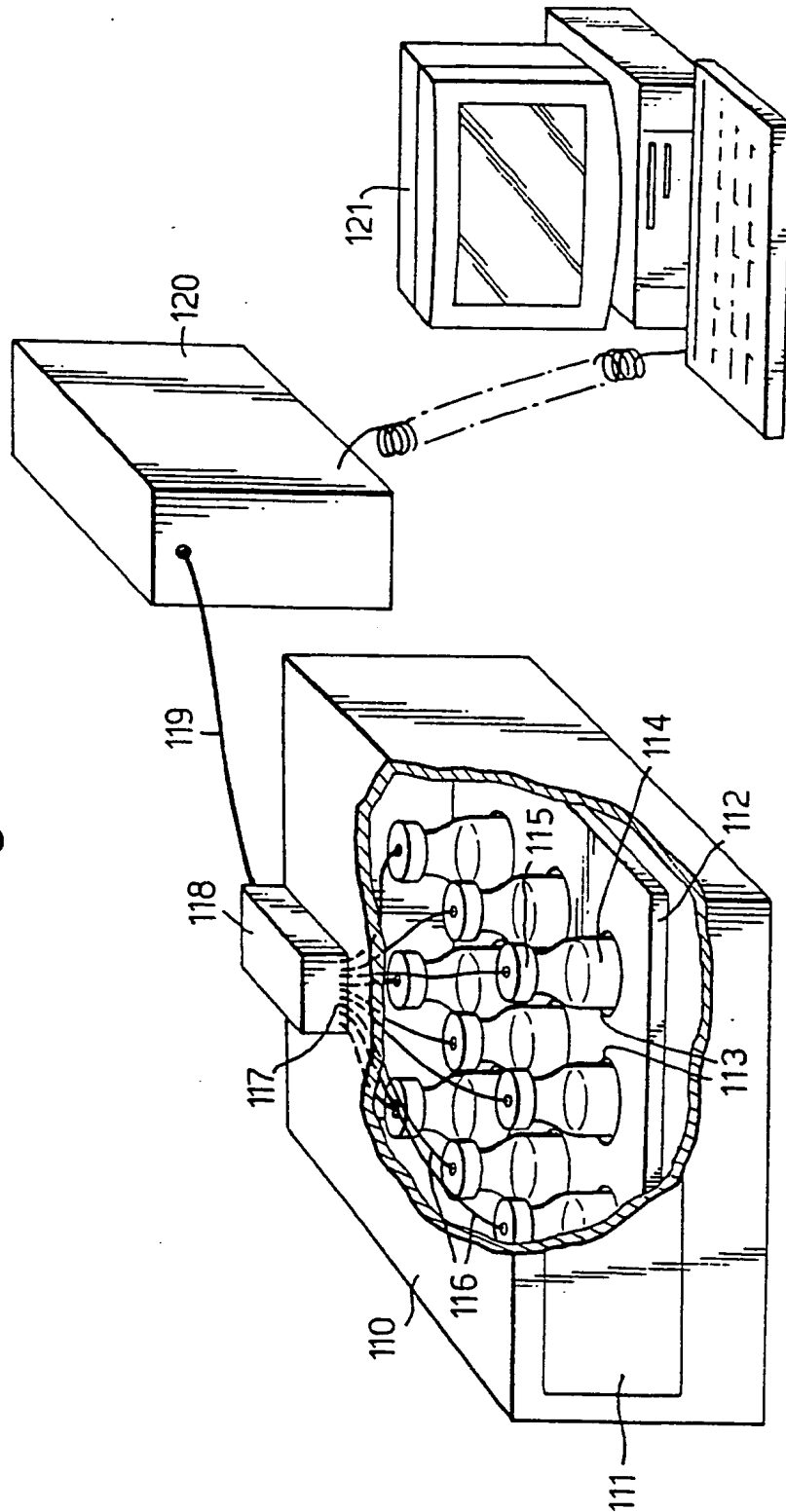
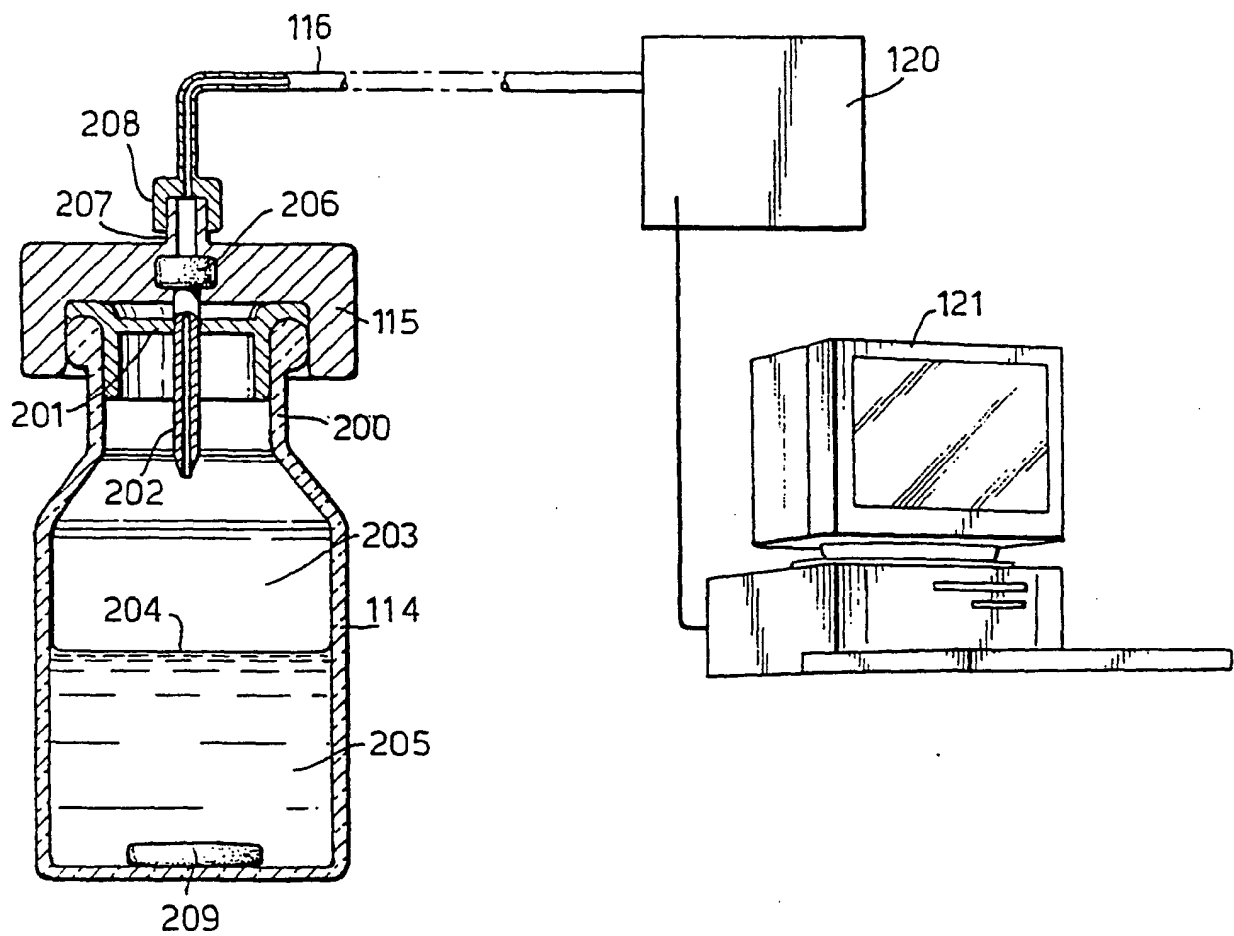


Fig.2.



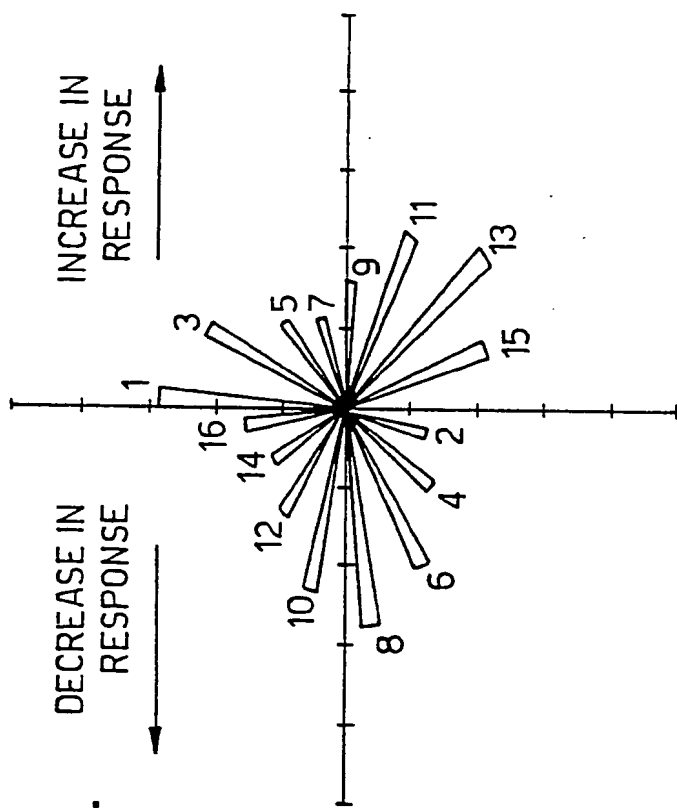
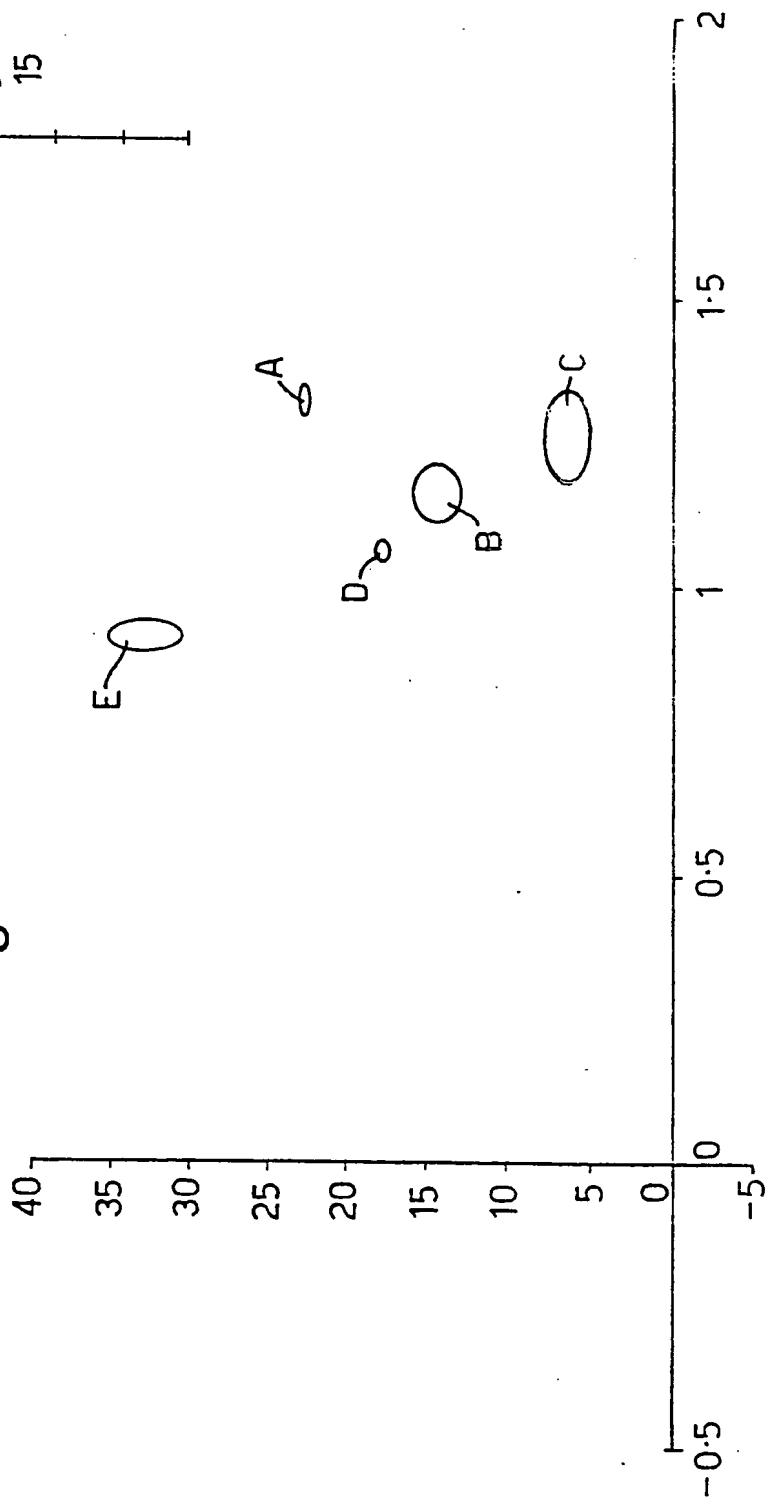


Fig.3a.

Fig.3.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 96/03604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C12Q1/04 G01N33/497

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12Q G01N C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,94 04705 (THE MINISTER OF AGRICULTURE FISHERIES AND FOOD ) 3 March 1994 see the whole document ---	1,3,5,7
X	WO,A,90 13663 (AVL AG) 15 November 1990 see the whole document ---	1,2,4-9
X	EP,A,0 158 497 (BECTON DICKINSON AND COMPANY) 16 October 1985 see the whole document ---	1,7,9
X	EP,A,0 124 193 (OXOID LIMITED) 7 November 1984 cited in the application see the whole document ---	1,4-6
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 1996

Date of mailing of the international search report

06.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

De Kok, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/03604

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHINESE JOURNAL OF MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, vol. 19, no. 1, 1986, TAIPEI TAIWAN REPUBLIC OF CHINA, pages 18-26, XP000196638 S-W. HO: "Head-space gas-liquid chromatographic analysis for presumptive identification of bacteria in blood cultures" see the whole document ---	1,2,4-7
A	WO,A,95 08113 (ALPHA M.O.S. ) 23 March 1995 see the whole document ---	1,3,7,8
A	SENSORS AND ACTUATORS B, vol. b18, no. 1/3, March 1994, LAUSANNE CH, pages 282-290, XP000450920 P.-M SCHWEIZER-BERBERICH ET AL.: "Characterisation of food freshness with sensor arrays" see the whole document ---	1-3,7,8
A	J.W. GARDNER AND P.N. BARTLETT (EDS.): "NATO ASI Series E: Sensors and sensory systems for an electronic nose" 1992 , KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS , AMSTERDAM NL XP000196647 cited in the application see page 237 - page 256 -----	1,3,9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/03604

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 3,9  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
Lack of technical disclosure.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/03604

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9404705	03-03-94	AU-A- 4967493 EP-A- 0656066	15-03-94 07-06-95
WO-A-9013663	15-11-90	AT-B- 391371 AT-T- 106946 DE-D- 58907854 EP-A- 0425587 JP-A- 8205851 JP-T- 4500307 US-A- 5372936 US-A- 5217875 US-A- 5266486	25-09-90 15-06-94 14-07-94 08-05-91 13-08-96 23-01-92 13-12-94 08-06-93 30-11-93
EP-A-0158497	16-10-85	AU-B- 570299 AU-A- 3891285 CA-A- 1252374 DE-A- 3583955 JP-B- 6087791 JP-A- 60227695 JP-A- 6178697 US-A- 4971900	10-03-88 10-10-85 11-04-89 10-10-91 09-11-94 12-11-85 28-06-94 20-11-90
EP-A-0124193	07-11-84	AU-B- 581841 AU-A- 2404284 AU-B- 618771 AU-A- 2682288 CA-A- 1220702 JP-C- 1850431 JP-A- 59146599 US-A- 5047331	09-03-89 09-08-84 09-01-92 06-07-89 21-04-87 21-06-94 22-08-84 10-09-91
WO-A-9508113	23-03-95	FR-A- 2710153 EP-A- 0719411	24-03-95 03-07-96



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

(11) Publication number:

(11) Numéro de publication:

0 4 2 5 5 8 7

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die  
Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:

**WO 90/13663** (art.158 des EPÜ).

International application published by the World  
Intellectual Property Organisation under number:

**WO 90/13663** (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation  
Mondiale de la Propriété Intellectuelle sous le numéro:

**WO 90/13663** (art.158 de la CBE).



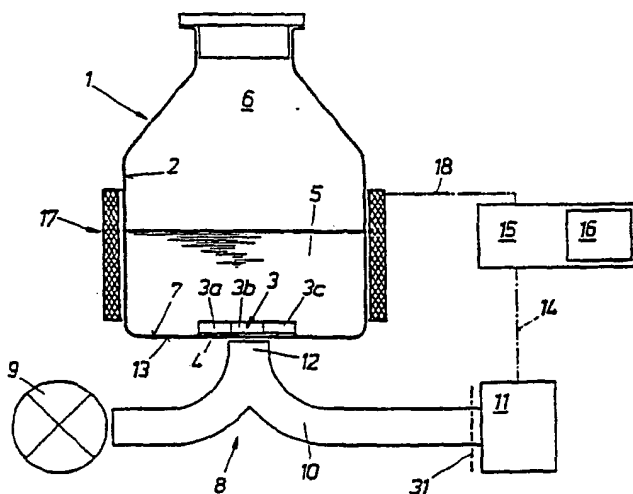
<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C12Q 1/04, C12M 1/34</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/13663 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. November 1990 (15.11.90)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT89/00110 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1989 (24.11.89) (30) Prioritätsdaten: A 1147/89 12. Mai 1989 (12.05.89) AT (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVL AG [CH/CH]; Stettenerstraße 28, CH-8207 Schaffhausen (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KARPE, Hellfried [AT/AT]; Leechgasse 78, A-8010 Graz (AT). SMOLE, Herbert [CH/CH]; Adlergut 6, CH-8253 Diessenhofen (CH). (74) Anwälte: KRAUSE, Walter usw. ; Singerstraße 8, Postfach 200, A-1014 Wien (AT).</p>		<p>+(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, US.  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>

**(54) Title:** PROCESS FOR DETERMINING BIOLOGICAL ACTIVITIES IN A SAMPLE AND A DEVICE FOR IMPLEMENTING IT

**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR FESTSTELLUNG BIOLOGISCHER AKTIVITÄTEN IN EINER PROBE UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES VERFAHRENS

**(57) Abstract**

A process and device for determining biological activities in a sample, for instance a blood sample, is proposed in which there is a sealable vessel which contains a nutritive solution and serves to hold the sample, with devices which, in the presence of micro-organisms in the sample, facilitate metabolic processes during which the concentration of the substances transformable by the metabolism alters. In order to detect the changes in concentration there are optodes (3a, 3b, 3c) in contact with the sample and an exciting and detection device (8) allocated to the optodes to which is connected an assessment device (15) to determine the change in the concentration of the substances over time.



### (57) Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, beispielsweise in einer Blutprobe, vorgeschlagen, wobei ein verschließbarer Behälter vorgesehen ist, welcher eine Nährlösung enthält und zur Aufnahme der Probe dient, wobei Einrichtungen vorgesehen sind, die bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglichen, wobei sich die Konzentration der durch den Metabolismus umsetzbaren Stoffe ändert. Zur Erfassung der Konzentrationsänderungen sind direkt mit der Probe in Kontakt stehende Optoden (3a, 3b, 3c) sowie eine den Optoden zugeordnete Anregungs- und Detektionseinrichtung (8) vorgesehen, mit welcher eine Auswerteeinrichtung (15) zur Feststellung der zeitlichen Änderung der Konzentration der Stoffe verbunden ist.

### **BENENNUNGEN VON "DE"**

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MC	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IT	Italien	SD	Sudan
CA	Kanada	JP	Japan	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MC	Monaco		

Verfahren zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Erfindung betrifft ein Verfahren zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, wobei die Probe und eine Nährlösung in einen verschließbaren Behälter gefüllt und Bedingungen ausgesetzt werden, welche bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglichen, wobei die Konzentration von Ausgangsstoffen vermindert und jene von Stoffwechselprodukten erhöht wird und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Für viele Anwendungsgebiete ist es wichtig, rasch feststellen zu können, ob eine Probe mit Mikroorganismen, beispielsweise mit Bakterien, kontaminiert ist, wobei hier vor allem der medizinische Bereich, die pharmazeutische Industrie, die Lebensmittelindustrie sowie der Umweltschutz zu nennen wäre. Der Begriff "Probe" soll hier sehr umfassend gedeutet werden und vor allem folgende Substanzen beinhalten: Festes und flüssiges biologisches Material (z.B. Blut), Lebensmittelproben, wie Tiefkühlkost und Konserven, Verpackungsmaterial, klinische Instrumente und Laborgeräte bzw. von deren Oberflächen entnommene Proben, medizinisches Gerät, Hilfs- und Verbandstoffe sowie Erdproben und Wasserproben, insbesondere Trinkwasserproben.

Seit langem sind rein manuelle Methoden bekannt, bei welchen die zu untersuchende Probe einem Kulturgefäß mit einer Nährlösung zugesetzt wird, wobei dann in bestimmten Abständen rein visuell das Wachstum der Kultur beobachtet wird, um daraus auf die Art oder das Vorhandensein eines Mikroorganismus zu schließen.

Es sind auch bereits einige technische Verfahren bzw. Vorrichtungen bekannt, mit welchen die von Mikroorganismen verursach-

ten biologischen Aktivitäten in einer Probe festgestellt werden können, wobei z.B. das durch den Metabolismus der Mikroorganismen entstehende  $\text{CO}_2$ , bzw. die Änderung des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes als Meßwert für die Bestimmung der biologischen Aktivität herangezogen wird.

So ist es beispielsweise bekannt, die zu untersuchende Probe zusammen mit einer radioaktiv markierten Nährlösung in einen Behälter einzuschließen und die sich über der Nährlösung befindliche Atmosphäre auf das Vorhandensein radioaktiver Gase zu untersuchen, woraus auf Mikroorganismen in der Probe geschlossen werden kann.

Meßsysteme dieser Art sind beispielsweise aus der US-PS 3 676 679 oder 3 935 073 bekannt. Obwohl solche Meßsysteme rasch und zuverlässig arbeiten, haben sie den Nachteil, daß radioaktive Substanzen gehandhabt werden müssen und es notwendig ist, kontinuierlich Proben aus dem Gasraum über der Nährlösung zu entnehmen und zu vermessen. Bei der Entnahme der Proben aus dem Gasraum kann es durch das Entnahmeorgan leicht zu Kontaminationen der übrigen zu vermessenden Proben kommen, wodurch es leicht zu Falschaussagen kommen kann.

Aus der EP-A 0 158 497 ist es weiters bekannt, die biologische Aktivität einer Probe mit Hilfe der Infrarot-Absorption zu bestimmen. Dabei wird einem geschlossenen Behälter, welcher eine Nährlösung enthält, eine Probe zugesetzt, welche auf das Vorliegen von Mikroorganismen untersucht wird. Der Behälter wird dann bestimmten Bedingungen ausgesetzt, insbesondere werden bestimmte Temperaturen über festgelegte Zeiträume eingehalten, welche den Metabolismus der Mikroorganismen ermöglichen, wobei im Gasraum über der Nährlösung unter Umwandlung der Kohlenstoffquelle  $\text{CO}_2$  gebildet wird. Aus dem Gasraum wird dann eine Probe entnommen und einer Meßzelle zugeführt, wo mittels Infrarot-Absorption der  $\text{CO}_2$ -Gehalt gemessen wird. Auch hier besteht das Problem der Kontamination nachfolgender Proben, wobei als weiterer Nachteil anzuführen ist, daß die Infrarot-Absorptionsmessung weniger sensitiv ist als die Meßmethode mit radioaktiver Markierung.

Um das Problem der Kreuzkontamination zu vermeiden, wird in der EP-A 0 104 463 ein Verfahren sowie eine Vorrichtung der

eingangs genannten Art vorgeschlagen, welche ebenfalls auf der Basis der Infrarot-Absorptionsmessung des durch metabolische Prozesse entstehenden  $\text{CO}_2$  beruht. Dabei erfolgt jedoch keine Probennahme, sondern Infrarotstrahlung wird direkt durch die Behälterwand in den Gasraum über der Nährlösung geleitet und deren Absorption gemessen. Durch diese nichtinvasive Meßmethode können zwar Kreuzkontaminationen weitgehend ausgeschlossen werden; nachteilig bei dieser Methode ist jedoch die nach wie vor geringere Sensitivität gegenüber radiometrischen Verfahren, sowie die Tatsache, daß das Meßergebnis durch andere Gaskomponenten, welche im gleichen Frequenzband wie  $\text{CO}_2$  absorbieren, verfälscht wird. Als Beispiel wären hier vor allem die Absorptionsbanden von Wasserstoffdampf zu nennen. Die verwendeten Probenbehälter müssen in einem relativ engen Frequenzbereich durchlässig sein, sodaß nur bestimmte Behältermaterialien in Frage kommen. Ein zusätzlicher Nachteil besteht darin, daß die Erzeugung bzw. Filterung der benötigten Infrarotstrahlung relativ aufwendig und teuer ist.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren bzw. eine Vorrichtung zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe vorzuschlagen, welches zumindest dieselbe Sensitivität wie radiometrische Verfahren aufweist, wobei es wünschenswert ist, nähere Angaben über die Art der Mikroorganismen zu gewinnen und Kreuzkontaminationen zu vermeiden sowie ein billiges, einfaches Meßverfahren zu realisieren.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Konzentration zumindest eines durch metabolische Prozesse umsetzbaren (gewonnenen oder verbrauchten) Stoffes kontinuierlich gemessen wird und bei Änderung der Konzentration um einen vorgebbaren Schwellwert die Konzentrationsänderung zumindest eines weiteren Stoffes gemessen wird, wobei mittels Optoden, welche in direktem Kontakt mit den zu messenden Stoffen stehen ein Meßsignal erzeugt wird, aus dessen zeitlicher Änderung auf das Vorliegen von Mikroorganismen geschlossen wird. Die in Massenfertigung billig herstellbaren optischen Sensoren (Optoden), welche mit der zu messenden Substanz in direktem Kontakt stehen, ermöglichen kontinuierliche Messungen in abgeschlossenen Systemen, wobei für jede Probe neue Optoden verwendet werden und so Kreuzkontaminationen ausgeschlossen werden. Beispielsweise kann im Minimalfall bereits ein Zwei-

fach-Sensor (Bisensor) ausreichen, um anhand der relativen Änderungen der Konzentrationen der erfaßten Stoffe gegenüber den Ausgangskonzentrationen eine Aussage über die Art der Mikroorganismen zu treffen.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß die Konzentration zumindest zweier Stoffe aus der Gruppe  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}^+(\text{pH})$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  und  $\text{H}_2$  gemessen wird, wobei die Indikatorsubstanz der Optoden auf eine Änderung der Konzentration der Stoffe mit einer Änderung ihres Lumineszenz-, Absorptions- oder Reflexionsverhaltens reagiert, bzw. daß die Konzentration zumindest zweier Stoffe aus der Gruppe  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}^+(\text{pH})$  und  $\text{NH}_4^+$  gemessen wird, wobei die Indikatorsubstanz der Optoden auf eine Änderung der Konzentration der Stoffe mit einer Änderung der Lumineszenzabklingzeit der emittierten Lumineszenzstrahlung reagiert. Es können somit alle, in metabolischen Prozessen eine wesentliche Rolle spielenden Stoffe durch zumindest ein optisches Meßprinzip erfaßt werden.

Insbesondere ist entsprechend der Erfindung bei der Messung von z.B. Blutproben vorgesehen, daß die  $\text{CO}_2$ -Konzentration kontinuierlich gemessen und daß nach deren Anstieg um 0,1 bis 10% über einen minimalen Wert die Änderung der  $\text{O}_2$ -Konzentration und die Änderung des pH-Wertes bestimmt wird.

Es ist entsprechend der Erfindung auch möglich, die  $\text{O}_2$ -Konzentration kontinuierlich zu messen und nach deren Abfall um 0,1 bis 10% von einem maximalen Wert die Änderung der  $\text{CO}_2$ -Konzentration und die Änderung des pH-Wertes zu bestimmen. Das hat den Vorteil, daß bei der  $\text{O}_2$ -Konzentration bereits zu früheren Zeitpunkten signifikante Änderungen meßbar sind.

Entsprechend der untenstehenden Tabelle kann dabei nach einer Änderung der  $\text{CO}_2$ -Konzentration um 0,1 bis 10% äußerst rasch eine Entscheidungshilfe bei der Beurteilung der in Frage kommenden Bakterienstämme angeboten werden, wobei zumindest eine Einschränkung auf wenige Spezies möglich ist.



Gruppe	O <sub>2</sub> -Änderung	pH-Änderung	Gram
Enterobacteriaceae	↓	↓	neg.
Pseudomonas Spezies	↓↓	+/-o	neg.
Acinetobacter Spezies	↓↓	↓	neg.
Bakteroide Spezies	+/-o	↓	neg.
Staphylokokkus	↓↓	↓↓	pos.
Staphylokokkus epidermidis	↓	↓	pos.
Streptokokkus faecalis	↓↓	↓↓	pos.
Streptokokkus pyogenes	↓	↓↓	pos.
Streptokokkus pneumoniae	↓	↓↓	pos.
Candida albicans	↓	↓↓	pos.
Chlostridium perfringens	+/-o	↓↓	pos.

Für die Änderung der O<sub>2</sub>-Konzentration bedeutet schwach fallend (↓) eine Änderung im Bereich von 3 bis 21% des Ausgangs- bzw. Maximalwertes und stark fallend (↓↓) eine Änderung über 21%. Bei der pH-Änderung liegt die Grenze zwischen schwach fallendem (↓) und stark fallendem (↓↓) pH-Wert bei 0,15% des Ausgangswertes.

Beispielsweise kann bei schwach fallender O<sub>2</sub>-Konzentration und schwach fallendem pH-Wert (zu sauren Werten) auf das Vorliegen von Enterobakterien oder auf das Vorhandensein von Staphylokokkus epidermidis geschlossen werden.

Erfindungsgemäß kann zusätzlich die Gramfärbung der Probe auf bekannte Art festgestellt werden, wobei bei negativer Gramfärbung auf Enterobakterien und bei positiver Gramfärbung auf Staphylokokkus epidermidis geschlossen wird.

Weiters lassen sich durch die in der Tabelle vermerkten Änderungen der O<sub>2</sub>-Konzentration und des pH-Wertes die angeführten Spezies unterscheiden.

Für einfache Anwendungsfälle bzw. wenn die Art des Mikroorganismus bekannt ist oder durch andere Verfahren bestimmt wird, ist erfindungsgemäß vorgesehen, daß die CO<sub>2</sub>-Konzentration mittels eines im Behälter angeordneten, von außen mit Anregungsstrahlung versorgten CO<sub>2</sub>-sensitiven Fluoreszenz-Sensor gemessen wird, sowie daß aus der zeitlichen Änderung des vom Fluoreszenz-Sensor emittierten Signals auf das Vorliegen von Mikroorganismen geschlossen wird.

Weiters ist im Rahmen dieser Erfindung vorgesehen, daß in einen verschließbaren Behälter eine Kohlenstoff-Verbindung enthaltende Nährlösung gefüllt wird, daß der Nährlösung ein auf die Änderung des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes mit einer Änderung des Fluoreszenzverhaltens reagierender Fluoreszenzindikator zugesetzt wird, daß in den Behälter eine Blutprobe eingebracht wird, wobei bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglicht werden, bei welchen  $\text{CO}_2$  produziert wird, daß der Inhalt des Behälters mit Anregungsstrahlung beaufschlagt und die vom Fluoreszenzindikator emittierte Strahlung gemessen wird, wobei aus einer Änderung des Fluoreszenzverhaltens auf das Vorliegen von Mikroorganismen geschlossen wird. Zum Beispiel können aus der DE-A 23 60 384 bekannt gewordene Indikatorkapseln bzw. indikatorhaltige Mikrokapseln, deren Kapselwände beispielsweise aus polymerisierten hydrophilen Monomeren bestehen und Durchmesser von 20 - 200 nm aufweisen, zugesetzt werden.

Eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, wobei ein verschließbarer Behälter vorgesehen ist, welcher eine Nährlösung enthält und zur Aufnahme der Probe dient, wobei Einrichtungen vorgesehen sind, die bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglichen, ist dadurch gegeben, daß mehrere Optoden zur gleichzeitigen Bestimmung mehrerer durch den metabolischen Prozeß in deren Konzentration veränderbarer Stoffe vorgesehen sind, sowie daß eine jeder Optode zugeordnete Anregungs- und Detektionseinrichtung vorgesehen ist, mit welcher eine Auswerteeinrichtung zur Feststellung der zeitlichen Änderung der Konzentration der Stoffe verbunden ist. Dabei sind unterschiedliche Kombinationen von jeweils zwei Optoden (z.B.  $\text{O}_2$  und pH) zu einem Bisensor oder von jeweils drei Optoden ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  und pH) zu einem Trisensor von Vorteil.

Erfindungsgemäß sind Optoden zur selektiven Erfassung zumindest zweier im metabolischen Prozeß als Ausgangs-, Zwischen- oder Endprodukt vorliegender Stoffe aus der Gruppe  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}^+(\text{pH})$ ,  $\text{NH}_4^+$  und  $\text{H}_2\text{S}$ , vorhanden.

Dabei kann die Anregungs- und Detektionseinrichtung eine Lichtquelle und einen Detektor sowie einen vorzugsweise zwei-

armigen Lichtleiter zur Zufuhr der Anregungsstrahlung zur Optode bzw. den Optoden und zur Abfuhr des optischen Signals zum Detektor aufweisen.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß die Optoden zu einem Multilayer-Sensor zusammengefaßt sind.

In einer einfachen Ausführungsvariante sind die Optoden an der Innenwand eines optisch durchlässigen Behälters fixiert und über deren direkt an die Außenwand des Behälters heranführbare Anregungs- und Detektionseinrichtung mit der Auswerteeinrichtung verbunden. Die in großen Stückzahlen bereits sehr billig herstellbaren Optoden können bei dieser Ausführungsvariante direkt auf die Innenwand des Probenbehälters aufgeklebt werden, welcher bereits mit Nährlösung gefüllt und versiegelt gelagert werden kann. Nach Zugabe der Probe, beispielsweise einer Blutprobe, wird der Behälter die für das Wachstum der Kultur notwendige Zeit thermostatisiert und ggf. geschüttelt, wonach die Konzentration des durch metabolische Prozesse umsetzbaren Stoffes beispielsweise über einen an die Außenwand des Behälters heranführbaren optischen Lichtleiter gemessen wird.

Erfindungsgemäß können zumindest die Optoden im Gasraum des zumindest teilweise optisch durchlässigen Behälters über der mit der Probe versetzten Nährlösung angeordnet sein und die Änderung der Konzentration zumindest eines gasförmigen Metaboliten messen.

Weiters ist es gemäß einer weiteren Ausführungsvariante auch vorgesehen, daß die Optoden an einem den Behälter verschließenden, optisch durchlässigen Stöpsel angeordnet sind.

Es ist bei dieser Methode jedoch auch möglich, daß die Optoden in einem von der mit der Probe versetzten Nährlösung bedeckten Bereich des Behälters, ggf. am Boden des Behälters, angeordnet sind und die Änderung der Konzentration zumindest eines Stoffes in der Nährlösung messen. Letztere Anordnung zeichnet sich dadurch aus, daß der Metabolit praktisch am Orte seines Entstehens gemessen wird, wodurch die Aussage ob eine Kultur positiv oder negativ ist, viel rascher getroffen werden kann.

Eine besonders vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß eine Einrichtung zur Thermostatisierung der Probe vorgesehen ist, in welcher in markierten Positionen mehrere Behälter gleichzeitig angeordnet sind, wobei jedem der Behälter eine Anregungs- und Detektionseinrichtung zugeordnet ist, welche die in jedem Behälter angeordneten Optoden mit Anregungsstrahlung versorgt und das resultierende optische Signal detektiert, sowie daß die Signale der Detektionseinrichtung samt einem Positionserkennungssignal der Auswerteeinrichtung zuführbar sind. Die Thermostatisiereinrichtung kann als thermostatisierbare Trägerplatte beispielsweise schachbrettartig ausgebildet sein, wodurch eine große Anzahl von Kulturbedältern, beispielsweise bis zu 600 Stück, gleichzeitig vermessen werden kann. Vorteilhafterweise ist gegenüber herkömmlichen Geräten dieser Art nach dem Einbringen der Probe in die einzelnen Behälter keinerlei Handhabung mehr notwendig, da Brutvorgang und kontinuierliche Messung in einem Gerät vollkommen automatisch erfolgen. Durch die kontinuierliche Messung ist im Gegensatz zu herkömmlichen Meßverfahren, wo die einzelnen Kulturgefäße händisch ein- bis zweimal am Tag in eine Auswerteeinheit eingesetzt werden, verzögerungsfrei der Zeitpunkt feststellbar, ab wann eine Kultur positiv wird. Ab diesem Zeitpunkt können weitere im Stoffwechsel involvierte Stoffe optisch gemessen und die Art der Mikroorganismen bestimmt werden. Es steht somit ein hochsensitives automatisches Meßverfahren zur Verfügung, mit welchem nichtinvasive, kontinuierliche Messungen möglich sind. Die Auswerteeinheit kann entweder selbst einen Mikrocomputer beinhalten, welcher den Status der einzelnen Behälter anzeigt oder über ein Interface mit einem Computer verbunden sein.

Eine andere Ausführungsvariante der Erfindung sieht vor, daß eine Einrichtung zur Thermostatisierung der Probe vorgesehen ist, welche mehrere Behälter gleichzeitig aufnimmt, sowie daß ein Zuführmechanismus oder Probenwechsler vorgesehen ist, welcher die einzelnen Behälter automatisch einem Meßplatz zuführt, in welchem die in jedem Behälter angeordneten Optoden mit der Anregungs- und Detektionseinrichtung in optischen Kontakt treten. Während die oben beschriebene Ausführungsvariante gänzlich ohne bewegliche Teile auskommt, beinhaltet diese Variante einen Probenwechsler herkömmlicher Art, welcher die

einzelnen Proben automatisch einem Meßplatz zuführt. Der Vorteil dieser Anordnung besteht darin, daß der elektronische bzw. elektrooptische Aufwand der Anordnung geringer gehalten werden kann.

Des weiteren ist es erfindungsgemäß möglich, daß die Optoden an der Spitze einer in den Behälter einföhrbaren Sonde befestigbar sind, welche Sonde Lichtleiteinrichtungen der Anregungs- und Detektionseinrichtung aufnimmt. Beispielsweise kann die Sonde durch eine mit einem Septum verschlossene Öffnung des Behälters in die mit der Probe versetzte Nährlösung oder in den Gasraum darüber eingebracht werden.

Eine weitere Ausführungsvariante der Erfindung sieht vor, daß der Behälter mit einem Septum verschlossen ist, welches von der Hohnadel eines Probennahmegefäßes (Vacutainer) durchstechbar ist, wobei die Optoden im Probennahmegefäß angeordnet sind und nach dem Einbringen der Probe in den die Nährlösung enthaltenden Behälter über die Hohnadel des Probennahmegefäßes eine Strömungsverbindung vom Gasraum des Behälters zu den Optoden besteht. Das Probennahmegefäß kann beispielsweise als evakuiertes Gefäß ausgeführt sein, an dessen Innenwand eine  $\text{CO}_2$ - und eine  $\text{O}_2$ -Optode fixiert sind. Die Probe, beispielsweise Blut, wird durch das anliegende Vakuum in den Behälter gesogen. Mit der Nadel wird dann das Septum des Behälters mit der Nährlösung durchstoßen, wobei das Blut in das Kulturgefäß eingebracht wird. Über die Hohnadel gelangen nun  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$  aus dem Gasraum über der Nährlösung zum Sensor, wo sie gemessen werden. Kulturbedälter und Probennahmegefäß sind vorzugsweise als Einwegartikel konzipiert, welche nach Verwendung weggeworfen werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine erfindungsgemäße Vorrichtung in schematischer Darstellung,

Figuren 2a, 2b, 3 und 4 Ausführungsvarianten der Vorrichtung nach Fig. 1,

Figur 5 eine automatisch messende Ausführungsvariante zur gleichzeitigen Messung mehrerer Behälter,

Figur 6 und 7 Ausführungsvarianten nach Fig. 5 im Detail, sowie

Figur 8 bis 10 Diagramme von Meßkurven.

Die in Fig. 1 dargestellte Vorrichtung zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, weist einen verschließbaren, optisch durchlässigen Behälter 1 auf, an dessen Innenwand 2 eine Optode 3, beispielsweise mit einer optisch durchlässigen Kleberschicht 4, befestigt ist.

Anstelle einer einzelnen Optode 3 für eine zu messende Substanz können auch zwei oder mehrere Optoden 3a, 3b und 3c zu einem Multilayer-Sensor zusammengefaßt sein, sodaß gleichzeitig, beispielsweise die Konzentrationsänderungen von  $O_2$  und  $CO_2$  sowie die Änderung des pH-Wertes festgestellt werden können. Die einzelnen Optoden 3a, bis 3c bzw. deren Indikatorsubstanzen können auch schichtweise übereinander angeordnet oder in einer Polymermembran homogen verteilt eingebettet sein. Die Kombination einer  $CO_2$ - und einer  $O_2$ -Optode zu seinem Sensor ist beispielsweise aus der EP-A 105 870 bekannt geworden.

Anstelle der in den folgenden Ausführungsvarianten mit 3 bezeichneten Optode können Optoden zur Messung von  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H^+$  (pH),  $NH_4^+$ ,  $H_2S$  und  $H_2$ , bzw. eine für die jeweilige Meßsituation erforderliche Kombination dieser Optoden angeordnet sein.

Im Behälter 1 befindet sich die Nährlösung 5 mit z.B. einer Kohlenstoffverbindung (Glucose), welche durch metabolische Prozesse von in der Probe vorliegenden Mikroorganismen in ein Stoffwechselprodukt, beispielsweise in  $CO_2$  umgewandelt wird, wobei gleichzeitig z.B.  $O_2$  verbraucht wird und sich der pH-Wert ändert. Dadurch ändert sich im Gasraum 6 über der Nährlösung 5, sowie in der Nährlösung selbst die Konzentration des Stoffwechselproduktes und der Ausgangsstoffe, welche mit den Optoden 3a, 3b, 3c, welche in Fig. 1 am Boden 7 des Behälters 1 angeordnet sind, gemessen wird. Die Anregungs- und Detektionseinrichtung 8 besteht aus einer Lichtquelle 9, einem Detektor 11 sowie einem zweiarmigen Lichtleiter 10, dessen einer Arm mit der Lichtquelle und dessen anderer Arm mit dem Detektor 11 in Verbindung steht. Das Ende 12 des Lichtleiters liegt direkt an der Außenwand 13 des Behälters an und versorgt

die Optoden 3a, 3b, 3c durch die optisch durchlässige Behälterwand mit Anregungsstrahlung und empfängt gleichzeitig das optische Signal, beispielsweise die von den Optoden emittierte Fluoreszenzstrahlung.

Durch entsprechende Filtereinrichtungen 31, beispielsweise ein Filterrad, vor dem Detektor 11 kann dafür gesorgt werden, daß die entsprechenden Signale den jeweiligen Optoden 3a, 3b, 3c zugeordnet werden können.

Die Detektorsignale werden über eine Leitung 14 einer Auswerteeinrichtung 15 zugeführt, in welcher die zeitliche Änderung beispielsweise des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes festgestellt und der Status der Probe über ein Display 16 angezeigt wird.

Die für den Ablauf der metabolischen Prozesse notwendigen Bedingungen im Behälter werden mit Hilfe der Einrichtung 17 aufrecht erhalten, wobei die Einrichtung 17 vor allem für die richtige Thermostatisierung der Probe verantwortlich ist und über eine Steuerleitung 18 mit der Auswerteeinrichtung 15 verbunden ist.

Anstelle der Einrichtung 17 kann in Fig. 1 und allen folgenden Ausführungsvarianten auch eine Luftheizung zur Thermostatisierung der Proben verwendet werden.

Die in Fig. 2a dargestellte Ausführungsvariante unterscheidet sich von jener nach Fig. 1 nur dadurch, daß die Optode 3 im Gasraum 6 des Behälters 1 angeordnet ist und nur gasförmige Metaboliten gemessen werden können. Die Thermostatisierung erfolgt hier über den Boden 7 des Behälters 1. Entsprechend einer Ausführungsvariante nach Fig. 2b kann die Optode 3, bzw. Optoden 3a, 3b, an einem den Behälter 1 verschließenden Stöpsel 1' angeordnet sein. Der Lichtleiter 10 kann dabei durch den Stöpsel durchgeführt, bzw., wie aus Fig. 2b ersichtlich, von außen an einen optisch durchlässigen Stöpsel 1' herangeführt sein.

Bei einer weiteren, in Fig. 3 dargestellten Ausführungsvariante ist die Optode 3 an der Spitze einer Sonde 19 befestigt, welche das Ende des zweiarmigen Lichtleiters 10 aufnimmt. Die Sonde 19 wird durch die mit einem Septum 20 verschlossene Öffnung 21 des Behälters 1 in diesen eingeführt und

kann entlang des Pfeiles 22 axial verschoben werden, sodaß Messungen sowohl im Gasraum 6 als auch in der Nährlösung 5 möglich sind.

Bei der in Fig. 4 dargestellten Ausführungsvariante ist die Optode 3, beispielsweise zur Messung von  $O_2$  und  $CO_2$  nicht im Behälter 1 sondern in einem Probennahmegefäß 23 angeordnet. Zur Einbringung der Probe in den Kulturbedälter wird das Septum 20 des Behälters 1 von der Hohnadel 24 des Probennahmegefäßes 23 durchstoßen, wodurch die Probe in die Nährlösung gelangt. Über die Hohnadel 24 kommt es dann zu einem Gasaustausch zwischen Gasraum 6 und Innenraum 25 des Probennahmegefäßes 23, wodurch die Änderung der Konzentration von  $CO_2$  und  $O_2$  mittels der hier nicht weiter dargestellten Anregungs- und Detektionseinrichtung 8 erfassbar ist.

Eine besonders vorteilhafte Ausführungsvariante ist in Fig. 5 dargestellt, wo auf einer als thermostatisierbare Trägerplatte ausgeführte Einrichtung 26 mehrere Behälter 1 gleichzeitig in markierten Positionen aufgenommen werden können. Die Behälter 1 sind in mehreren Reihen angeordnet, sodaß gleichzeitig bis zu 600 Behälter thermostatisiert und kontinuierlich vermessen werden können. Jedem Behälter ist ein in der Trägerplatte 26 angeordneter zweiarmiger Lichtleiter 10 zugeordnet, der die am Boden jedes Behälters 1 angeordneten Optoden 3a bis 3c mit Anregungsstrahlung versorgt. Die entsprechenden optischen Signale werden den einzelnen Detektoren 11 zugeführt, welche mit der Auswerteeinrichtung 15 über Leitungen 14 verbunden sind. Zu den einzelnen Meßwerten wird der Auswerteeinheit 15 gleichzeitig ein Positionserkennungssignal zugeführt, wodurch die einzelnen Meßwerte direkt der entsprechenden Probe zuordenbar sind.

Eine Ausführungsvariante nach Fig. 6 sieht vor, daß jedem der einzelnen Behälter (1) eine direkt in der Trägerplatte 26 angeordnete LED 27 sowie eine Photodiode 28 zugeordnet ist, wobei auch Filterelemente vorgeschaltet sein können. Die Vorrichtung wird dadurch äußerst kompakt und enthält überhaupt keine beweglichen Teile oder Lichtleiteranordnungen. Die elektrischen Anschlüsse der LED 27 bzw. der Photodiode 28 sind mit 30 und 29 bezeichnet.



In Fig. 7 ist eine Ausführungsvariante nach Fig. 6 dargestellt, welche zwei zu einem Sensor zusammengefaßte Optoden 3a und 3b aufweist (z.B. ein Bisensor zur gleichzeitigen Messung der  $O_2$ -Konzentration und des pH-Wertes). Die Optoden werden über unterschiedliche LEDs 27 und 27' angeregt und deren Emissionsstrahlung von einer gemeinsamen Photodiode 28 erfaßt. Die entsprechenden elektrischen Anschlüsse 29, 29' und 30 führen zur hier nicht dargestellten Auswerteeinheit. Durch bekannte optische bzw. elektronische Einrichtungen können die Signale der beiden Optoden getrennt werden. Andere Ausführungen mit nur einer LED zur Anregung und mehreren Photodioden zur Signalerfassung liegen im Rahmen der Erfindung.

In den in den Fig. 8 bis 9 dargestellten Diagrammen von Meßbeispielen sind auf der Abszisse jeweils die Zeit  $t$  bzw. einzelne Zeitpunkte  $T_0$  bis  $T_6$  aufgetragen und auf der Ordinate der pH-Wert, die Konzentration  $K$  (bzw. der Partialdruck von  $O_2$  und  $CO_2$ ), sowie die Anzahl  $n$  der Bakterien bzw. Organismen pro Volumseinheit (logarithmische Skala).

Fig. 8 zeigt die zeitliche Veränderung der Parameter  $O_2$ ,  $CO_2$  und pH-Wert anhand einer Probe mit *Staphylokokkus aureus*. Zwischen  $T_0$  und  $T_6$  steigt die  $CO_2$ -Konzentration signifikant an und zeigt damit eine positive Probe an, wonach zum Zeitpunkt  $T_m$  die  $O_2$ -Konzentration und der pH-Wert gemessen werden. Die stark fallende  $O_2$ -Konzentration und der stark fallende pH-Wert deuten auf grampositive *Staphylokokkus aureus* hin.

Zum Unterschied dazu bleibt in Fig. 9 der pH-Wert im wesentlichen unverändert, was entsprechend obenstehender Tabelle das Vorhandensein von *Pseudomonas* Spezies andeutet. Verwendet wurde hier eine Probe mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Die in Fig. 10 angeführten Meßwerte stammen von einer Probe, die Enterobakterien (*E.coli*) enthält.

Das vorliegende Verfahren bzw. die beschriebene Vorrichtung eignet sich hervorragend zur Feststellung biologischer Aktivität in Proben, beispielsweise von Keimen in Blut, Bakteriämien, Sepsis oder Pyämien aber auch von Algen, Bakterien oder anderen Keimen.

Durch das kontinuierliche, nichtinvasive Monitoring kann eine vollständige Automatisierung des Brut- und Meßvorganges für eine große Anzahl von Proben erreicht werden. Positive Kulturen werden rasch erkannt, wodurch falsche Negativbefunde weitgehend vermieden werden können.

Patentansprüche:

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, wobei die Probe und eine Nährlösung in einen verschließbaren Behälter gefüllt und Bedingungen ausgesetzt werden, welche bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglichen, wobei die Konzentration von Ausgangsstoffen vermindert und jene von Stoffwechselprodukten erhöht wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration zumindest eines durch metabolische Prozesse umsetzbaren (gewonnenen oder verbrauchten) Stoffes kontinuierlich gemessen wird und bei Änderung der Konzentration um einen vorgebbaren Schwellwert die Konzentrationsänderung zumindest eines weiteren Stoffes gemessen wird, wobei mittels Optoden, welche in direktem Kontakt mit den zu messenden Stoffen stehen, ein Meßsignal erzeugt wird, aus dessen zeitlicher Änderung auf das Vorliegen von Mikroorganismen geschlossen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration zumindest zweier Stoffe aus der Gruppe  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}^+(\text{pH})$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  und  $\text{H}_2$  gemessen wird, wobei die Indikatorsubstanz der Optoden auf eine Änderung der Konzentration der Stoffe mit einer Änderung ihres Lumineszenz-, Absorptions- oder Reflexionsverhaltens reagiert.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration zumindest zweier Stoffe aus der Gruppe  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}^+(\text{pH})$  und  $\text{NH}_4^+$  gemessen wird, wobei die Indikatorsubstanz der Optoden auf eine Änderung der Konzentration der Stoffe mit einer Änderung der Lumineszenzabklingzeit der emittierten Lumineszenzstrahlung reagiert.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die  $\text{CO}_2$ -Konzentration kontinuierlich gemessen und daß nach deren Anstieg um 0,1 bis 10% über einen minimalen Wert die Änderung der  $\text{O}_2$ -Konzentration und die Änderung des pH-Wertes bestimmt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die  $O_2$ -Konzentration kontinuierlich gemessen und daß nach deren Abfall um 0,1 bis 10 % von einem maximalen Wert die Änderung der  $CO_2$ -Konzentration und die Änderung des pH-Wertes bestimmt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei schwach fallender  $O_2$ -Konzentration und einem schwachen Absinken des pH-Wertes auf das Vorliegen von Enterobakterien oder auf Staphylokokkus epidermidis geschlossen wird.
7. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei stark fallender  $O_2$ -Konzentration und stabilem pH-Wert auf das Vorliegen von Pseudomonas Spezies geschlossen wird.
8. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei stark fallender  $O_2$ -Konzentration und schwach fallendem pH-Wert auf das Vorliegen von Acinetobacter Spezies geschlossen wird.
9. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei unveränderter  $O_2$ -Konzentration und schwach fallendem pH-Wert auf bakterioide Spezies geschlossen wird.
10. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei stark fallender  $O_2$ -Konzentration und stark fallendem pH-Wert auf Staphylokokkus aureus oder auf Streptokokkus faecalis geschlossen wird.
11. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei schwach fallender  $O_2$ -Konzentration und stark fallendem pH-Wert auf das Vorliegen von Streptokokkus pyogenes, Streptokokkus pneumoniae oder Candida albicans geschlossen wird.
12. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei gleichbleibender  $O_2$ -Konzentration und stark fallendem pH-Wert auf das Vorliegen von Clostridium perfringens geschlossen wird.
13. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich die Gramfärbung der Probe festgestellt wird und

bei negativer Gramfärbung auf das Vorliegen von Enterobakterien, bei positiver Gramfärbung auf das Vorliegen von Staphylokokkus epidermidis geschlossen wird.

14. Verfahren zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, wobei die Probe und eine Nährlösung in einen verschließbaren Behälter gefüllt und Bedingungen ausgesetzt werden, welche bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglichen, wobei die  $\text{CO}_2$ -Konzentration erhöht wird, dadurch gekennzeichnet, daß die  $\text{CO}_2$ -Konzentration mittels eines im Behälter angeordneten, von außen mit Anregungsstrahlung versorgten  $\text{CO}_2$ -sensitiven Fluoreszenz-Sensor gemessen wird, sowie daß aus der zeitlichen Änderung des vom Fluoreszenz-Sensor emittierten Signals auf das Vorliegen von Mikroorganismen geschlossen wird.
15. Verfahren zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Blutprobe, dadurch gekennzeichnet, daß in einen verschließbaren Behälter eine Kohlenstoff-Verbindung enthaltende Nährlösung gefüllt wird, daß der Nährlösung ein auf die Änderung des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes mit einer Änderung des Fluoreszenzverhaltens reagierender Fluoreszenzindikator zugesetzt wird, daß in den Behälter eine Blutprobe eingebracht wird, wobei bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglicht werden, bei welchen  $\text{CO}_2$  produziert wird, daß der Inhalt des Behälters mit Anregungsstrahlung beaufschlagt und die vom Fluoreszenzindikator emittierte Strahlung gemessen wird, wobei aus einer Änderung des Fluoreszenzverhaltens auf das Vorliegen von Mikroorganismen geschlossen wird.
16. Vorrichtung zur Feststellung biologischer Aktivitäten in einer Probe, wobei ein verschließbarer Behälter vorgesehen ist, welcher eine Nährlösung enthält und zur Aufnahme der Probe dient, wobei Einrichtungen vorgesehen sind, die bei Vorliegen von Mikroorganismen in der Probe metabolische Prozesse ermöglichen, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Optoden (3a, 3b, 3c) zur gleichzeitigen Bestimmung mehrerer durch den metabolischen Prozeß in deren Konzentration veränderbarer Stoffe vorgesehen sind, sowie daß eine jeder Optode (3a, 3b, 3c) zugeordnete Anregungs- und Detektions-

einrichtung (8) vorgesehen ist, mit welcher eine Auswerteeinrichtung (15) zur Feststellung der zeitlichen Änderung der Konzentration der Stoffe verbunden ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß Optoden (3a, 3b) zur selektiven Erfassung zumindest zweier im metabolischen Prozeß als Ausgangs-, Zwischen- oder Endprodukt vorliegender Stoffe aus der Gruppe  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}^+(\text{pH})$ ,  $\text{NH}_4^+$  und  $\text{H}_2\text{S}$  vorhanden sind.
18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß Optoden zur gleichzeitigen Bestimmung von  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  und  $\text{H}^+(\text{pH})$  vorhanden sind.
19. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß Optoden zur gleichzeitigen Bestimmung von  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_4^+$  und  $\text{H}^+(\text{pH})$  vorhanden sind.
20. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß Optoden zur gleichzeitigen Bestimmung von  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  und  $\text{H}^+(\text{pH})$  vorhanden sind.
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Optoden zu einem Multilayer-Sensor zusammengefaßt sind.
22. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Optoden (3a, 3b) im Gasraum (6) des zumindest teilweise optisch durchlässigen Behälters (1) über der mit der Probe versetzten Nährlösung angeordnet sind und die Änderung der Konzentration zumindest eines gasförmigen Metaboliten messen.
23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Optoden (3a, 3b) an einem den Behälter (1) verschließenden, optisch durchlässigen Stöpsel (1') angeordnet sind.
24. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (26) zur Thermostatisierung der Probe vorgesehen ist, in welcher in markierten Positionen mehrere Behälter (1) gleichzeitig angeordnet sind, wobei jedem der Behälter (1) eine Anregungs- und Detektionseinrichtung (8) zugeordnet ist, welche die in jedem Be-

hälter (1) angeordneten Optoden (3a, 3b, 3c) mit Anregungsstrahlung versorgt und das resultierende optische Signal detektiert, sowie daß die Signale der Detektionseinrichtung samt einem Positionserkennungssignal der Auswerteeinrichtung (15) zuführbar sind.

25. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (26) zur Thermostatisierung der Probe vorgesehen ist, welche mehrere Behälter (1) gleichzeitig aufnimmt, sowie daß ein Zuführmechanismus oder Probenwechsler vorgesehen ist, welcher die einzelnen Behälter (1) automatisch einem Meßplatz zuführt, in welchem die in jedem Behälter (1) angeordneten Optoden (3a, 3b, 3c) mit der Anregungs- und Detektionseinrichtung (8) in optischen Kontakt treten.
26. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Optoden an der Spitze einer in den Behälter (1) einführbaren Sonde (19) befestigbar sind, welche Sonde (19) Lichtleiteinrichtungen (10) der Anregungs- und Detektionseinrichtung (8) aufnimmt.
27. Vorrichtung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Sonde (19) durch eine mit einem Septum (20) verschlossene Öffnung (21) des Behälters (1) in die mit der Probe versetzte Nährlösung oder in den Gasraum (6) darüber einbringbar ist.
28. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter (1) mit einem Septum (20) verschlossen ist, welches von der Hohlneedle (24) eines Probennahmegefäßes (23) durchstechbar ist, wobei die Optoden (3a, 3b, 3c) im Probennahmegefäß (23) angeordnet sind und nach dem Einbringen der Probe in den die Nährlösung enthaltenden Behälter (1) über die Hohlneedle (24) des Probennahmegefäßes (23) eine Strömungsverbindung vom Gasraum (6) des Behälters (1) zu den Optoden (3a, 3b, 3c) besteht.

1/5

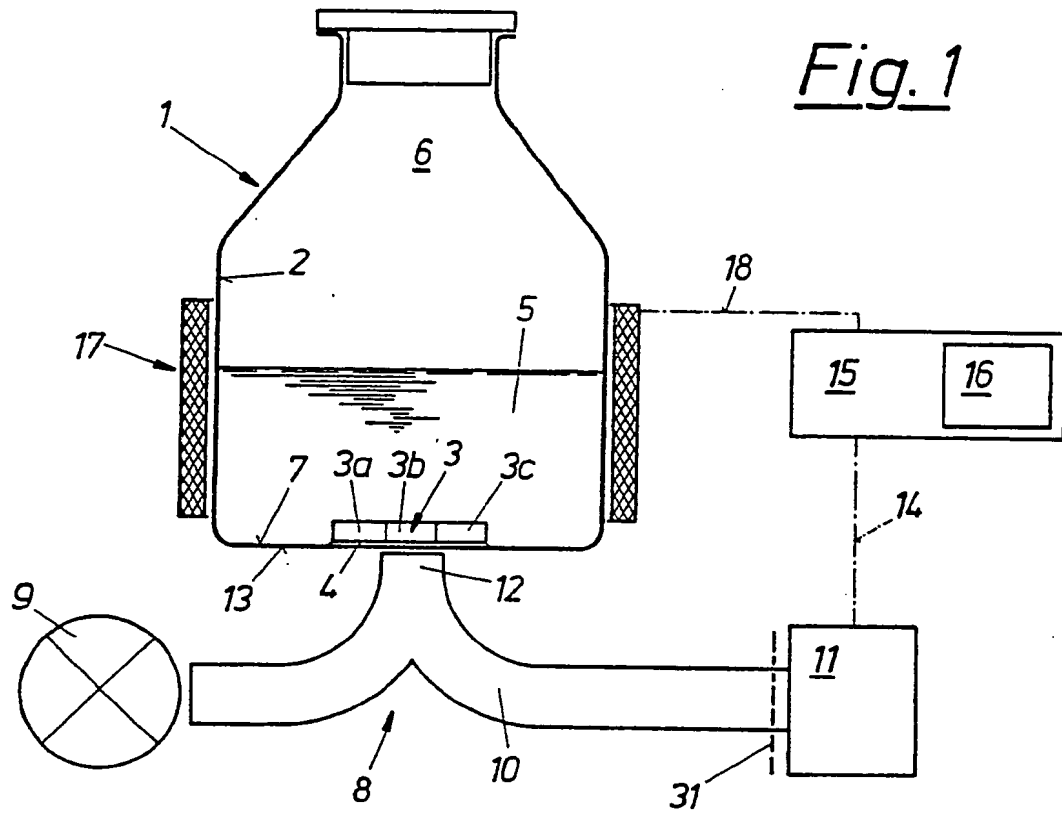
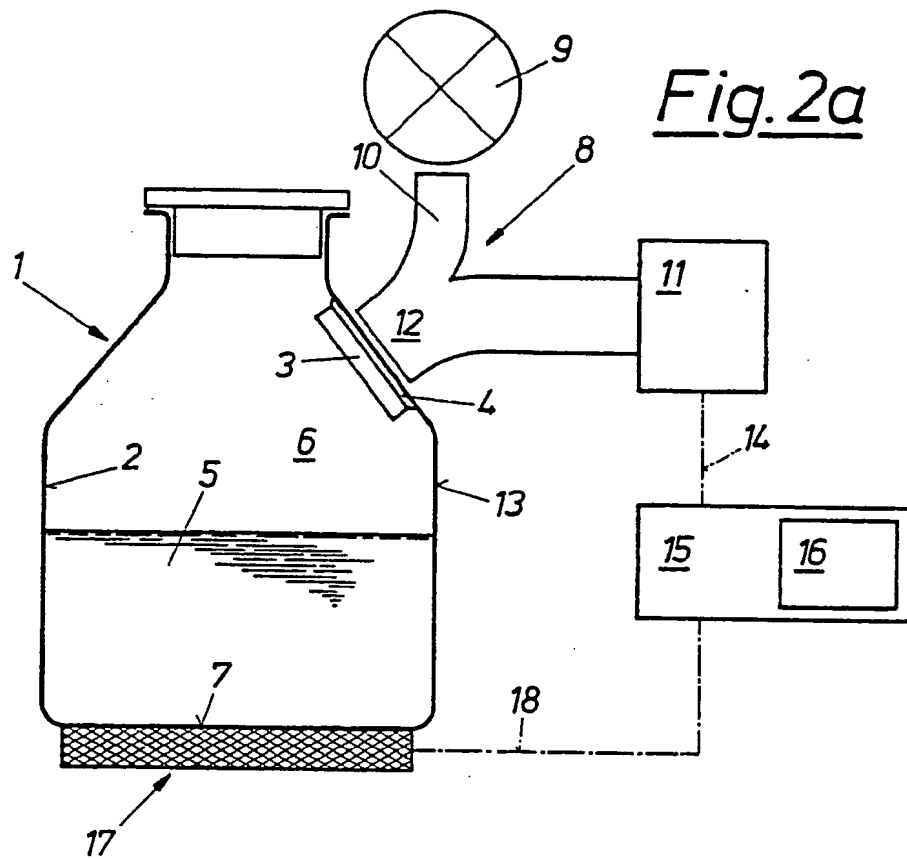
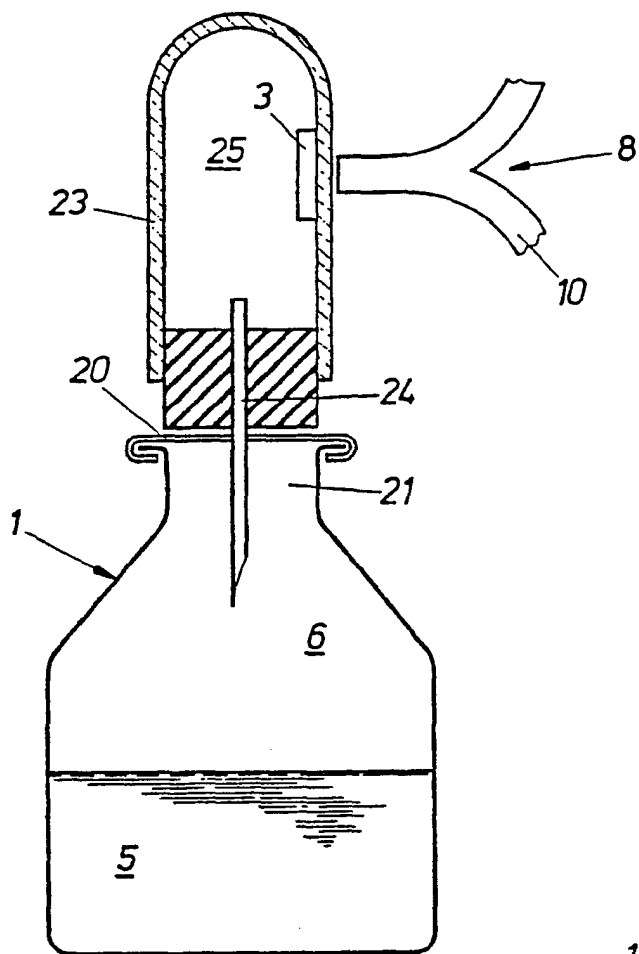
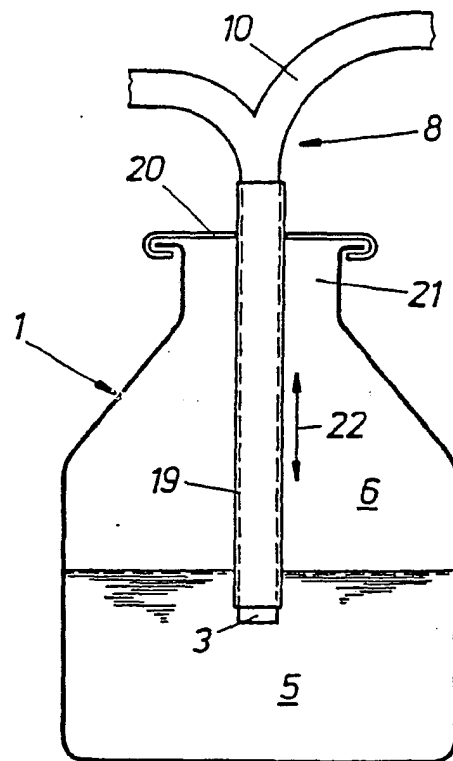
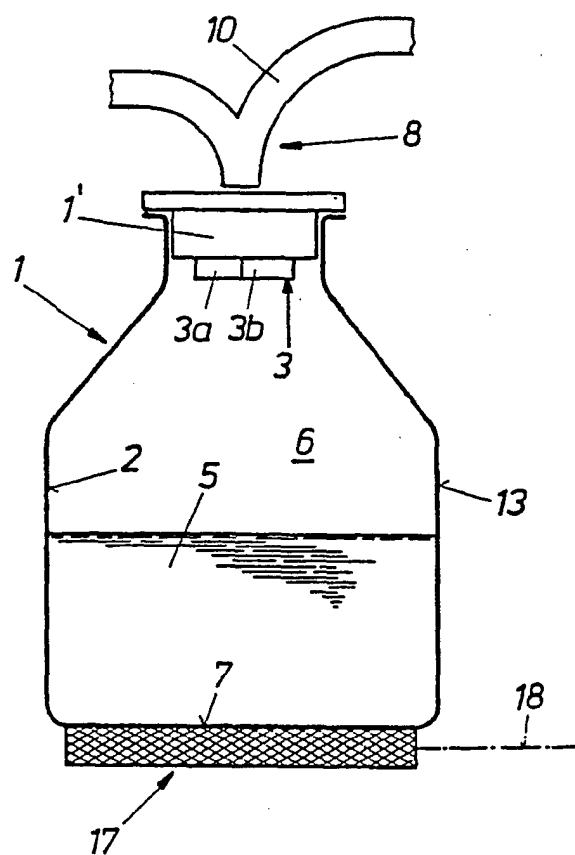
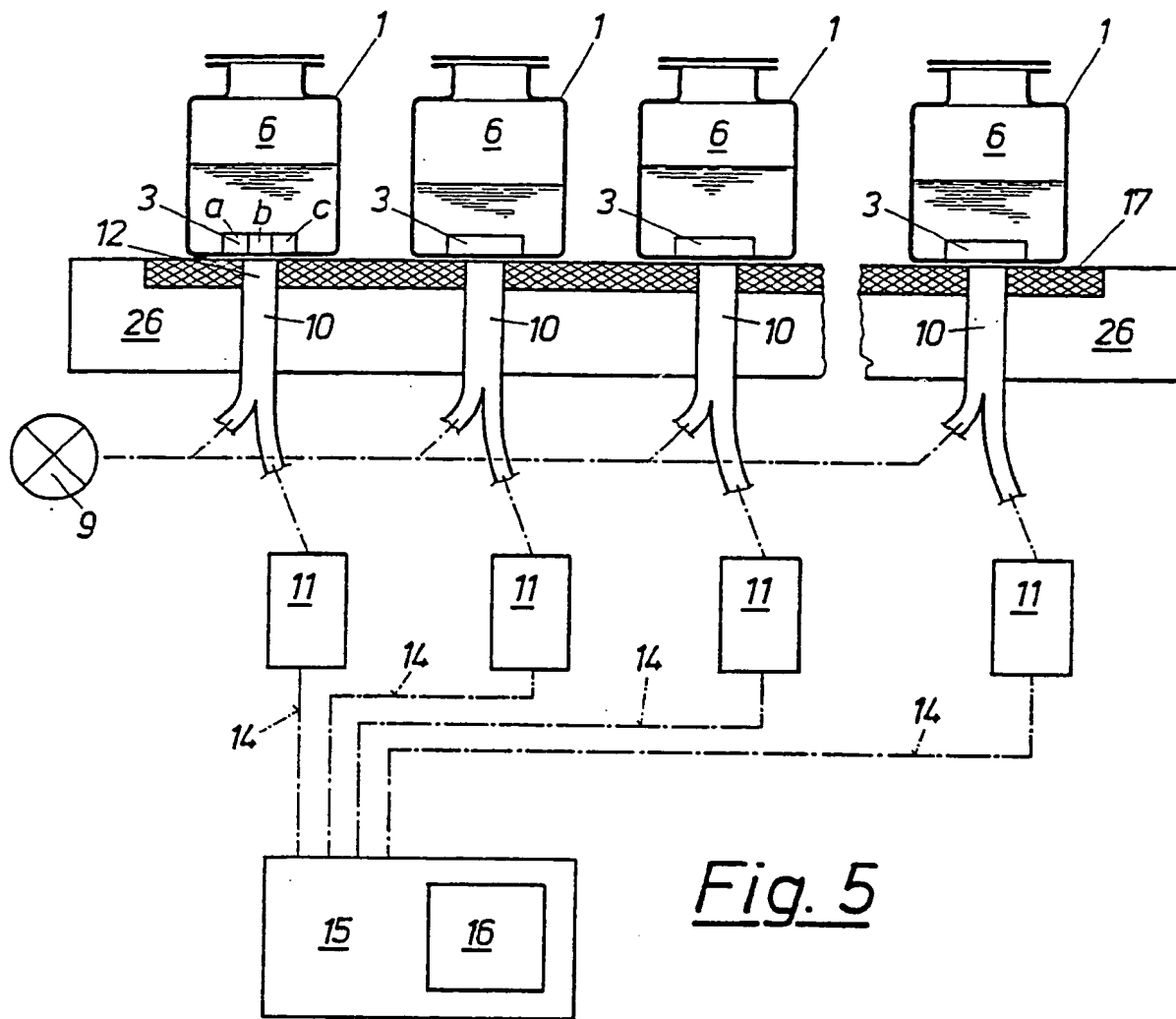
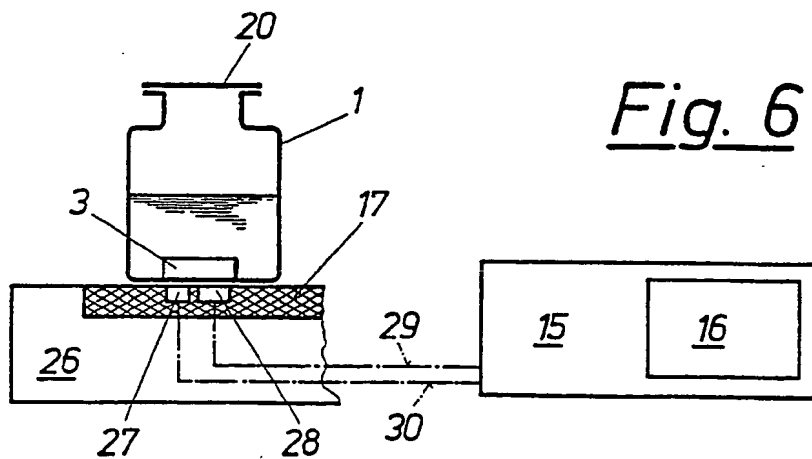
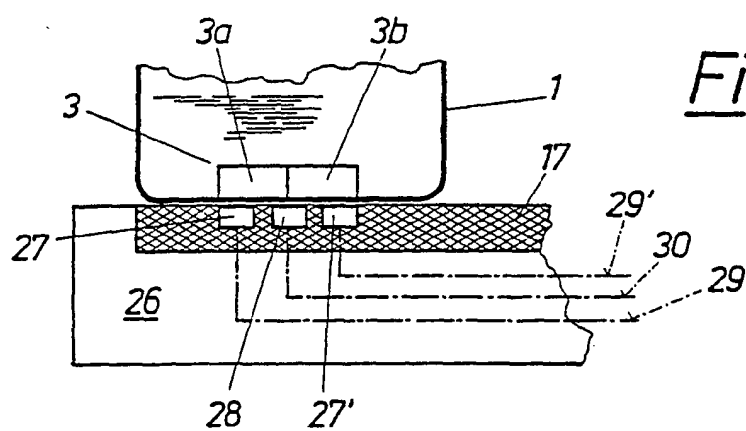
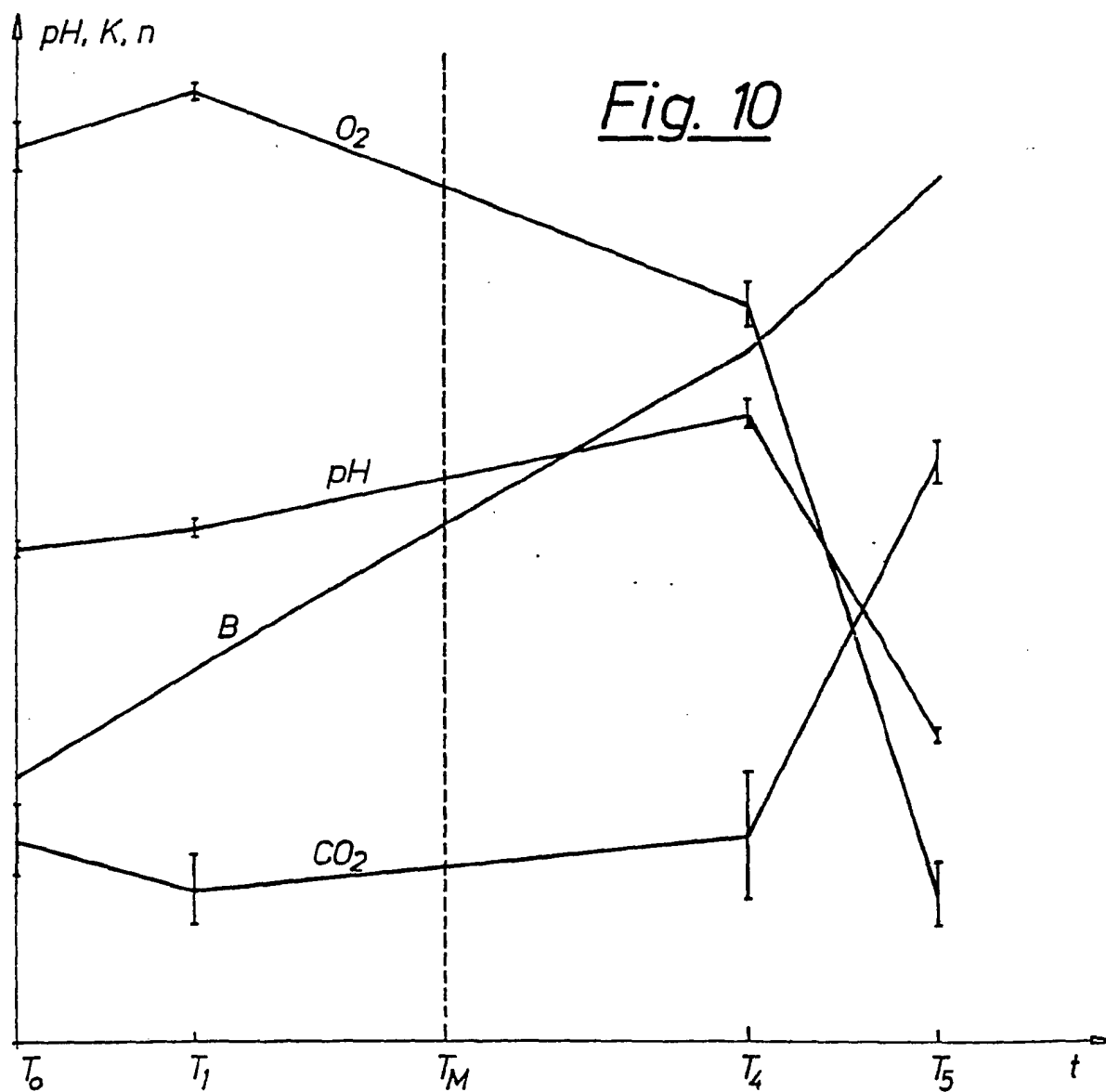
Fig. 1Fig. 2a

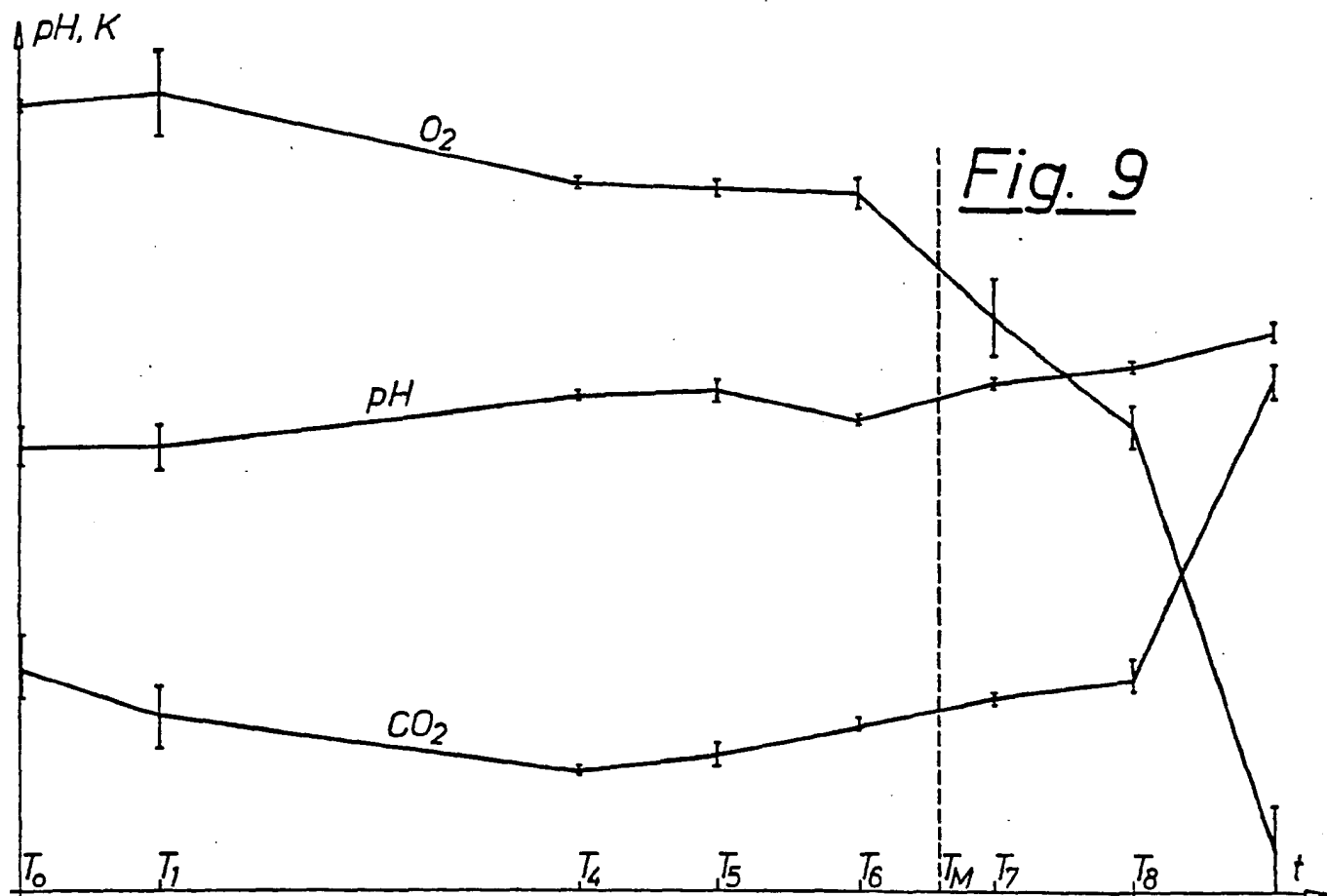
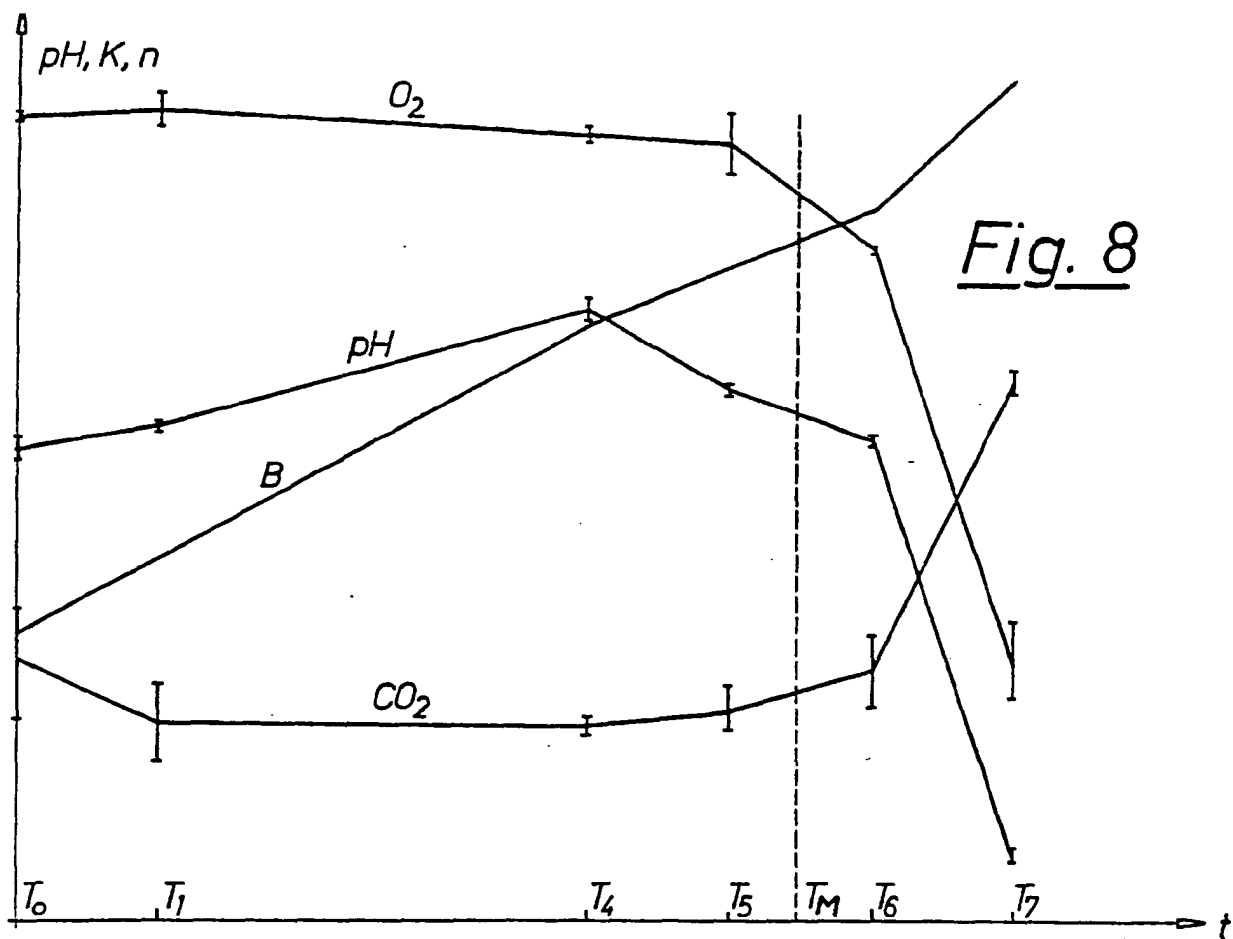


Fig. 3Fig. 4Fig. 2b

3 / 5

Fig. 5Fig. 6

Fig. 7



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/AT89/00110

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="margin-left: 40px;">Int.Cl<sup>5</sup>: C12Q 1/04, C12M 1/34</div>																	
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl<sup>5</sup></td> <td style="padding: 5px;">C12Q, C12M</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl <sup>5</sup>	C12Q, C12M											
Classification System	Classification Symbols																
Int.Cl <sup>5</sup>	C12Q, C12M																
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category <sup>*</sup></th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">P,X</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0333253 (AKZO N.V.) 20 September 1989 see the whole document</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1-28</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">Y</td> <td style="padding: 5px;">Patent Abstracts of Japan, Volume 7, No. 64 (P-183) (1209), 17 March 1983, &amp; JP, A, 57207861 (OLYMPUS KOGAKU KOGYO K.K.) 20 December 1982, see abstract</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1-28</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0105870 (AVL AG) 18 April 1984 see the whole document (cited in the application)</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1-28</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">Y</td> <td style="padding: 5px;">WO, A, 82/04264 (B. MATTIASSON) 9 December 1982 see page 2, line 34 - page 3, line 25</td> <td></td> </tr> </table>			Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	P,X	EP, A, 0333253 (AKZO N.V.) 20 September 1989 see the whole document	1-28	Y	Patent Abstracts of Japan, Volume 7, No. 64 (P-183) (1209), 17 March 1983, & JP, A, 57207861 (OLYMPUS KOGAKU KOGYO K.K.) 20 December 1982, see abstract	1-28	Y	EP, A, 0105870 (AVL AG) 18 April 1984 see the whole document (cited in the application)	1-28	Y	WO, A, 82/04264 (B. MATTIASSON) 9 December 1982 see page 2, line 34 - page 3, line 25	
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>															
P,X	EP, A, 0333253 (AKZO N.V.) 20 September 1989 see the whole document	1-28															
Y	Patent Abstracts of Japan, Volume 7, No. 64 (P-183) (1209), 17 March 1983, & JP, A, 57207861 (OLYMPUS KOGAKU KOGYO K.K.) 20 December 1982, see abstract	1-28															
Y	EP, A, 0105870 (AVL AG) 18 April 1984 see the whole document (cited in the application)	1-28															
Y	WO, A, 82/04264 (B. MATTIASSON) 9 December 1982 see page 2, line 34 - page 3, line 25																
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search             21 February 1990 (21.02.90)         </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report             15 March 1990 (15.03.90)         </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">           International Searching Authority             European Patent Office         </td> <td style="padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer         </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search  21 February 1990 (21.02.90)	Date of Mailing of this International Search Report  15 March 1990 (15.03.90)	International Searching Authority  European Patent Office	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search  21 February 1990 (21.02.90)	Date of Mailing of this International Search Report  15 March 1990 (15.03.90)																
International Searching Authority  European Patent Office	Signature of Authorized Officer																

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

AT 8900110

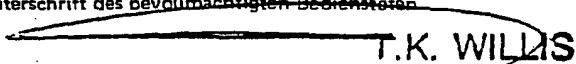
SA 32612

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/03/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0333253	20-09-89	AU-A- 3128889	21-09-89
EP-A- 0105870	18-04-84	AT-A, B 386078	27-06-88
		AT-A- 379687	10-02-86
		JP-A- 59087343	19-05-84
WO-A- 8204264	09-12-82	SE-B- 430900	19-12-83
		EP-A, B 0093116	09-11-83
		SE-A- 8103520	05-12-82
		US-A- 4592994	03-06-86

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT 89/00110

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> C 12 Q 1/04, C 12 M 1/34		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>	C 12 Q, C 12 M	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
P, X	EP, A, 0333253 (AKZO N.V.) 20. September 1989 siehe das ganze Dokument  --	1-28
Y	Patent Abstracts of Japan, Band 7, Nr. 64 (P-183) (1209), 17. März 1983, & JP, A, 57207861 (OLYMPUS KOGAKU KOGYO K.K.) 20. Dezember 1982, siehe die Zusammenfassung  --	1-28
Y	EP, A, 0105870 (AVL AG) 18. April 1984 siehe das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt)  --	1-28
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Februar 1990		15 MAR 1990
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 T.K. WILLIS

III.EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO, A, 82/04264 (B. MATTIASSON) 9. Dezember 1982 siehe Seite 2, Zeile 34 - Seite 3, Zeile 25  -----	



# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

AT 8900110

SA 32612

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 09/03/90  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0333253	20-09-89	AU-A- 3128889	21-09-89
EP-A- 0105870	18-04-84	AT-A, B 386078	27-06-88
		AT-A- 379687	10-02-86
		JP-A- 59087343	19-05-84
WO-A- 8204264	09-12-82	SE-B- 430900	19-12-83
		EP-A, B 0093116	09-11-83
		SE-A- 8103520	05-12-82
		US-A- 4592994	03-06-86



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. März 2001 (22.03.2001)

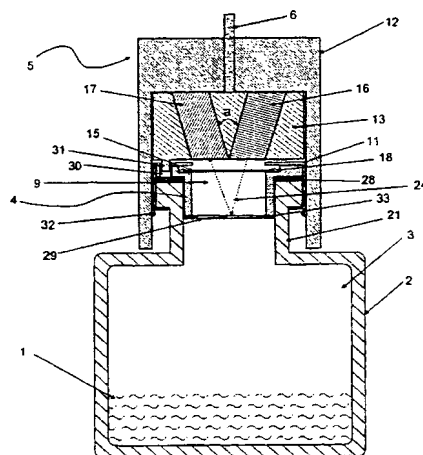
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/20294 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: G01N (74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR;  
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/03254 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): CA, JP, RU, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
15. September 2000 (15.09.2000) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 44 260.6 15. September 1999 (15.09.1999) DE
- (71) Anmelder und  
(72) Erfinder: MÜLLER, Holger [DE/DE]; Hubertistrasse  
11, 48155 Münster (DE). SCHMALE, Udo [DE/DE];  
Oranienstrasse 43, 48429 Rheine (DE).
- Veröffentlicht:  
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE QUANTITATIVE GAS ANALYSIS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR QUANTITATIVEN GASANALYSE



(57) Abstract: The invention relates to a device and a method for the quantitative gas analysis. According to the invention, the gas analysis of a sample atmosphere is carried out by means of a sensor device and by establishing a diffusion seal between the sample atmosphere that is contained in a sample system and a measuring chamber. The gas analysis of the sample atmosphere which is diffused into the measuring chamber is carried out by means of the sensor device. The sensor head (5) can be coupled to the measuring adapter (4). The radiation source (16) and the detector device (17) are fixed to the measuring chamber (9) in a defined orientation. The measuring radiation (24) that is emitted by the radiation source (16) traverses the measuring chamber (9) at least once and is detected by the detector device (17) after said measuring radiation has left the measuring chamber (9).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur quantitativen Gasanalyse, bei dem mittels einer Sensoreinrichtung die Gasanalyse einer Probenatmosphäre durchgeführt wird, indem eine Diffusionsverbindung zwischen der in einem Probensystem enthaltenen Probenatmosphäre und einer Messkammer hergestellt wird und mit der Sensoreinrichtung die Gasanalyse der in die Messkammer diffundierten Probenatmosphäre durchgeführt wird, wobei der Sensorkopf (5) an den Messadapter (4) ankoppelbar ist und wobei die Strahlungsquelle (16) und die Detektoreinrichtung (17) an der Messkammer (9) in definierter Ausrichtung festgelegt werden und die von der Strahlungsquelle (16) ausgesandte Messstrahlung (24) zumindest einmal die Messkammer (9) durchquert und nach Austritt aus der Messkammer (9) von der Detektoreinrichtung (17) detektiert wird.

WO 01/20294 A2



Verfahren und Vorrichtung zur quantitativen  
Gasanalyse

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 bzw. des Anspruchs 4.
- 10 Es ist bekannt, zur Messung biologischer Aktivitäten Kohlendioxid als repräsentativen Parameter zu verwenden. Solche Messungen biologischer Aktivitäten werden beispielsweise zum Nachweis der Anwesenheit von Mikroorganismen in einer Probe, beispielsweise Blut,
- 15 eingesetzt. Ebenfalls kann der biologische oder der chemische Sauerstoffbedarf (BOD, COD) auf diese Art und Weise bestimmt werden. Ein weiteres Anwendungsbeispiel der CO<sub>2</sub>-Messung ist die Kompostierung von Kunststoffen, bei der die Kunststoffe mit Mikroorga-

nismen und Nährlösung versetzt werden. Eine Überwachung des Abbaufortschritts bei der Kompostierung wird durch die Änderung der gemessenen Kohlendioxidkonzentration über einen längeren Zeitraum von bis zu  
5 etwa 150 Tagen vorgenommen.

Unterschiedliche Verfahren zur Messung sind vorgeschlagen worden. Gemäß einer ersten Verfahrensweise wird eine Gasprobe aus einer Probenflasche entnommen.  
10 Anschließend wird die CO<sub>2</sub>-Konzentration mit Hilfe der Gaschromatographie bestimmt. Diese Verfahrensweise ist jedoch sehr arbeitsintensiv, wobei Fehler bei der Überführung der Gasprobe in den Gaschromatographen auftreten können. Zusätzlich wird durch die Gasprobenentnahme die Atmosphäre über der Probe beeinflusst.  
15 Des weiteren muß nach jeder Probenentnahme die Entnahmespritze dekontaminiert und entsorgt werden.

Bei einer weiteren vorgeschlagenen Verfahrensweise  
20 wird eine Gasprobe aus der Probenflasche mit Hilfe eines geschlossenen Pumpensystems entnommen, das einen Gasanalysator enthält. Hierbei wird die Atmosphäre der Probenflasche ebenfalls verändert. Bei der Untersuchung von mehreren Proben muß das geschlossene  
25 Pumpensystem nach jeder Messung in technisch aufwendiger Weise dekontaminiert werden.

Des weiteren ist es bekannt, das erzeugte CO<sub>2</sub> durch die Wandung der Probenflasche zu detektieren. Hierzu  
30 wird die Probenflasche in den Strahlengang einer Infrarot-Absorptionsmeßeinheit gebracht. Die CO<sub>2</sub>-Konzentration wird durch die Abschwächung der Strahlung bei einer charakteristischen Wellenlänge, beispielsweise 4,24 µm, bestimmt. Bei diesem Verfahren

bestehen jedoch hohe Anforderungen an die Flaschenqualität hinsichtlich der Wanddicke und des Materials, woraus sich hohe Kosten ergeben.

5        Zusätzlich kann das Meßergebnis durch auskondensierte Feuchtigkeit verfälscht werden. Durch Schütteln der Flaschen können die Flascheninnenwandungen verschmutzt werden, was wiederum die Messung beeinträchtigt. Daher sind quantitative Messungen nur mit hohem  
10        technischen Aufwand und hohen Kosten möglich.

Schließlich ist in der EP 0 425 587 B1 zur Messung der CO<sub>2</sub>-Konzentration vorgeschlagen worden, optische Sensoren, z. B. auf Basis von Fluorophoren, zu verwenden. Die entsprechende sensitive Membran wird dabei in das zu untersuchende Gefäß eingebracht, z. B. am Boden, der Wandung oder in eine Meßkammer integriert, die mit Hilfe einer Kanüle durch Diffusion mit der Probenflasche in Kontakt steht. Die optischen  
15        Eigenschaften der Membran werden von außen überwacht. Von Nachteil ist jedoch, daß die optischen Eigenschaften des Sensors durch andere Gase (NH<sub>3</sub>, Alkohole, ...) gestört werden können und daß die Langzeittabilität der Sensoren unzureichend ist.  
20       

25        Mit den bekannten Verfahren sind somit dauerhafte und störungsfreie quantitative Messungen von Gaskonzentrationen in geschlossenen oder offenen Systemen entweder nicht zuverlässig oder technisch nur sehr aufwendig durchführbar.  
30       

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein gattungsgemäßes Verfahren und eine Vorrichtung zum Ausführen des Verfahrens zu schaffen, so daß Gasana-

lysen und insbesondere quantitative Messungen von Gaskonzentrationen dauerhaft, störungsfrei und kostengünstig durchgeführt werden können.

5 Die Aufgabe wird bei dem oben angegebenen, gattungsgemäßen Verfahren erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß mindestens eine Strahlungsquelle und mindestens eine Detektoreinrichtung an der Meßkammer in definierter Ausrichtung festgelegt werden und daß die von der

10 Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung zumindest einmal durch die Meßkammer verläuft und nach Austritt aus der Meßkammer von der Detektoreinrichtung detektiert wird. Mit diesem Verfahren wird die zu messende Probenatmosphäre aus dem eine Probe enthaltenden Pro-

15 bensystem, die durch Diffusion in die separate Meßkammer gelangt ist, von der Meßstrahlung in der Meßkammer zumindest einmal durchlaufen. Dabei ist weder eine Entnahme der Gasprobe selbst noch eine Meß- oder Detektiereinrichtung innerhalb der Meßkammer erforderlich. Die Diffusionsverbindung erfolgt unter Abdichtung gegenüber der Umgebungsatmosphäre, so daß kurzzeitige wie auch kontinuierliche, länger andauernde Messungen ohne Störungen durch Feuchtigkeit oder Verschmutzungen zuverlässig möglich sind. Die

20 Herstellung der Diffusionsverbindung zwischen der in einem Probensystem enthaltenen Probennahmeatmosphäre und einer Meßkammer über einen von der Sensoreinrichtung trennbaren Meßadapter ist nicht auf ein bestimmtes Probensystem beschränkt, vielmehr eignen sich

25 viele Arten von unterschiedlichen Probensystemen wie Probenflaschen oder Rollrandflaschen, aber auch offene Probensysteme, wie Rohrleitungen und dergleichen, für eine Messung im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens. Das Verfahren gestattet schließlich die Zu-

30



ordnung unterschiedlicher Sensoreinrichtungen zu unterschiedlichen Meßadaptern und Meßkammern.

5 Zur Diffusion der Probenatmosphäre aus dem Probensystem in die Meßkammer können eine Diffusionsleitung, eine Kanüle oder einfache Öffnungen, die in einem Meßkammerboden einer in einem Flaschenhals als Stopfen angebrachten Meßkammer ausgebildet sind, verwendet werden. Die Messung selbst wird nach Einstellung  
10 des Diffusionsgleichgewichts zwischen dem Gas in der Meßkammer und der Probenatmosphäre vorgenommen. Das Verfahren bietet auf diese Weise eine einfache und kostengünstige Möglichkeit, die Probenatmosphäre quantitativ zu analysieren. Aufwendige Pump-  
15 einrichtungen und dergleichen, die zwar wiederholt verwendet werden könnten, jedoch nach jedem Einsatz dekontaminiert werden müßten, sind nicht erforderlich.

20 Durch die vorzugsweise einmalige Verwendung des als Massenartikel preiswert herstellbaren Meßadapters (Wegwerfartikel) wird eine Kreuzkontamination unterschiedlicher Proben ausgeschlossen.

25 Um der Auskondensation von Feuchtigkeit im Meßadapter entgegenzuwirken, kann der Meßadapter mit einer erforderlichen Wärmemenge beheizt werden.

30 Zur Lösung der Aufgabe ist des weiteren vorgesehen, daß bei einer oben angegebenen, gattungsgemäßen Vorrichtung erfindungsgemäß die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung an der Meßkammer in definierter Ausrichtung festlegbar sind, daß die Meßkammer von zumindest einer für eine Meßstrahlung der Strahlungs-

quelle durchlässigen Abdeckung begrenzt ist, und daß die von der Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung nach Durchgang durch die Meßkammer von der Detektoreinrichtung detektiert wird. Diese Vorrichtung erfordert in der Meßkammer keine Sensoren oder sonstigen Meßeinrichtungen, da außerhalb der Meßkammer eine Veränderung der Meßstrahlung nach ihrem Durchgang durch die Meßkammer festgestellt wird. Die definierte Anordnung der Strahlungsquelle und der Detektoreinrichtung an der Meßkammer sorgt hierbei für ein exaktes, reproduzierbares Meßergebnis, wobei es zweckmäßig ist, wenn die Meßkammer in einem an dem Probensystem anbringbaren Meßadapter enthalten ist. Mit der Vorrichtung ist es möglich, mittels eines einfachen, preiswerten Meßadapters einen Diffusionsanschluß an einem beliebigen Probensystem zu schaffen, so daß die jeweilige Probenatmosphäre ohne Entnahme der Gasprobe aus dem Probensystem in die Meßkammer gelangen kann. In der Meßkammer wird die Probenatmosphäre von der Umgebungsatmosphäre abgetrennt bereitgehalten und kann von der separaten, außerhalb der Meßkammer angeordneten Sensoreinrichtung gemessen und quantitativ analysiert werden.

Besonders vorteilhaft ist es, dass die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung in einem Sensorkopf angeordnet sind, der an den Meßadapter ankoppelbar ist. Durch den abnehmbaren Sensorkopf können viele gleiche oder unterschiedliche Probensysteme bzw. Probenatmosphären mit nur einem Sensorkopf untersucht werden.

Der Meßadapter kann dauerhaft, z. B. mehrere Wochen, im Diffusionskontakt mit dem Probensystem bleiben,

wobei die Messung mit einem Sensorkopf kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden kann.

5 Der Meßadapter kann vorzugsweise die Meßkammer enthalten. Ebenso ist es zweckmäßig, daß im Meßadapter die Strahlungsquelle enthalten ist, auch zusammen mit der Meßkammer.

10 Für die beliebige Kopplung ist es zweckmäßig, wenn der Meßadapter einen Universalanschluß für unterschiedliche Probensysteme aufweist. Ein derartiger Meßadapter kann aufgrund seiner kostengünstigen Herstellung als Wegwerf-Meßadapter verwendet werden. Eine aufwendige Dekontaminierung der Meßeinrichtung  
15 entfällt somit.

Dabei kann der Meßadapter ebenso an offene Probensysteme, wie z.B. Rohrleitungen angekoppelt werden.

20 Die Meßkammer kann unterschiedlich gestaltet und in unterschiedlichen Stellungen zu der Strahlungsquelle und der Detektoreinrichtung angeordnet sein. Beispielsweise enthält die Meßkammer eine erste strahlungsdurchlässige Abdeckung oder Scheibe am Eintritt  
25 der Meßstrahlung in die Meßkammer und eine zweite strahlungsdurchlässige Abdeckung am Austritt der Meßstrahlung aus der Meßkammer. Die Meßstrahlung tritt durch die erste Scheibe in die Meßkammer ein und verläßt sie nach ihrer Durchquerung durch die zweite Abdeckung in Richtung zur Detektoreinrichtung. Wenn die  
30 erste Abdeckung und die zweite Abdeckung an der Meßkammer sich in etwa gegenüberliegend angeordnet sind, kann die Meßstrahlung auf geradem Weg die Meßkammer durchqueren, wobei die Meßkammer insbesondere zwi-

schen der Strahlungsquelle und der Detektoreinrichtung angeordnet sein kann. Andererseits kann die Meßstrahlung auch durch optische Elemente von der Strahlungsquelle zur Meßkammer und/oder von der Meßkammer zur Detektoreinrichtung gelenkt werden, so daß unterschiedliche Anordnungen der Strahlungsquelle und der Detektoreinrichtung gewählt werden können.

In einer weiteren Ausführungsform ist die Meßkammer einerseits von der der Strahlungsquelle und der Detektoreinrichtung benachbarten durchlässigen Abdeckung und andererseits von einer die Meßstrahlung reflektierenden Meßkammerwand begrenzt, so daß die von der Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung nach Durchgang durch die Meßkammer zur Detektoreinrichtung reflektiert wird. Dabei können die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung in dem Sensorkopf nebeneinander mit in etwa parallelem Meßstrahlaustritt aus der Strahlungsquelle und Meßstrahleingang in die Detektoreinrichtung angeordnet sein.

In einer bevorzugten Gestaltung öffnet sich die Meßkammer trichter- oder pyramidenförmig zu einem angekoppelten Sensorkopf und die Meßkammerwände reflektieren die Meßstrahlung. Hierbei ergibt sich eine doppelte Reflexion der Meßstrahlung an den gegenüberliegenden Trichterwänden.

Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung sieht vor, daß die reflektierende Meßkammerwand eine zur oberen Abdeckung parallele untere Reflexionsplatte mit Öffnungen als Diffusionsverbindung ist. Hierbei können die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung unter einem Winkel zueinander angeordnet sein, so daß die

Meßstrahlung von der Reflexionsplatte direkt zu der Detektoreinrichtung gelenkt wird. Diese Gestaltung ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn der Meßadapter als ein Stopfen für eine Probenflasche gebildet ist, der insbesondere in einen Flaschenhals der Probenflasche einsetzbar ist. Eine derartige Probenflasche ist z. B. eine genormte Rollrandflasche. Die Länge der Meßkammer kann hierbei vergleichsweise groß sein, so daß durch den langen Weg der Meßstrahlung durch die Meßkammer Gase mit niedrigem Absorptionskoeffizienten quantitativ überwacht werden können.

Eine Diffusionsverbindung kann bei den beschriebenen Meßkammern dadurch gebildet sein, daß die reflektierende Meßkammerwand oder Reflexionsplatte zumindest eine Öffnung aufweist, wobei der Öffnungsdurchmesser für die Zeitdauer zur Einstellung des Diffusionsgleichgewichts mitbestimmend ist.

Bei einer weiteren Ausgestaltung ist das Probensystem bzw. die Probenflasche mit einem elastomeren Verschuß verschlossen und die Diffusionsverbindung des Meßadapters ist eine Kanüle zum Durchdringen des Verschlusses. Hierbei ist die Größe oder der Durchmesser der Meßkammer nicht von der Größe des Flaschenhalses abhängig bzw. beschränkt. Um das Gleichgewicht zwischen der Probenatmosphäre und der Gasatmosphäre in der Meßkammer in möglichst kurzer Zeit zu erreichen, ist es zweckmäßig, den Durchmesser der Kanüle möglichst groß, ihre Länge möglichst kurz und das Volumen der Meßkammer möglichst klein zu gestalten. Die optimierten Abmessungen werden durch die Kinetik der zu untersuchenden Probe bestimmt.

Bei der Verwendung von mindestens zwei Strahlungs-  
quellen kann die eine Quelle als Referenz zum Aus-  
gleich der Alterung der anderen Strahlungsquellen  
herangezogen werden, da sie nicht so häufig betrieben  
5 wird und somit die Alterung vernachlässigbar ist.  
Dies ist prinzipbedingt bei jeder Gaskonzentration  
möglich.

Wenn die Sensoreinrichtung zumindest zwei Strahlungs-  
10 quellen aufweist, kann bei Ausfall der einen Strah-  
lungsquelle der Meßvorgang nach einer z. B. automati-  
schen Umschaltung auf die zweite Strahlungsquelle im  
wesentlichen unterbrechungsfrei fortgeführt werden.

Des weiteren kann die Sensoreinrichtung zumindest  
zwei Detektoreinrichtungen aufweisen, so daß gleich-  
zeitig eine Referenzmessung durchgeführt werden kann.  
Die Strahlungsquelle bestrahlt im gleichen Maße  
(gleicher Lichtweg) beide Detektoren, wobei der eine  
20 Detektor bei Vorhandensein der zu messenden Gaskon-  
zentration ein konzentrationsabhängiges Signal lie-  
fert, während der andere Detektor nur als Referenz  
dient und somit kein konzentrationsabhängiges Signal  
liefert.

25 Der Meßadapter und der Sensorkopf, die als separate  
Bauteile der erfindungsgemäßen Vorrichtung ausgebil-  
det sind, werden zweckmäßigerweise zur Durchführung  
einer Messung über ihre Gehäuse bzw. eine integrierte  
30 Positioniereinheit in eine definierte Position zuein-  
ander gebracht und anschließend mittels einer Koppe-  
leinrichtung mechanisch stabil miteinander verbunden.  
Dabei ist es vorteilhaft, wenn die Koppeleinrichtung  
im wesentlichen am Sensorkopf vorgesehen ist, da in

diesem Fall der Meßadapter einfacher aufgebaut und kostengünstiger herstellbar ist. Die Koppereinrichtung kann auch ausschließlich am Sensorkopf angeordnet sein oder kann ein eigenes Bauteil sein.

5

Als Strahlungsquelle können ein breitbandiger thermischer Strahler, LEDs (light emitting diodes), Diodenlaser und insbesondere Infrarotstrahler oder UV-Lichtstrahler vorgesehen sein.

10

Die strahlungsdurchlässige Abdeckung oder Scheibe kann aus Kalk-Soda-Glas, Borsilikatglas, Quarzglas, Silizium oder Saphir, Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ), Bariumfluorid ( $\text{BaF}_2$ ), Germanium (Ge) oder Zinkselenid (ZnSe) bestehen.

15

Für eine Vielfalt der Anwendungsmöglichkeiten können Sensorköpfe, die mit unterschiedlichen Sensoreinrichtungen ausgestattet sind, zum Ankoppeln an den oder die Meßadapter vorgesehen sein. Die Gaskonzentrationsmessung durch eine Sensoreinrichtung in der Meßkammer wird vorzugsweise mittels gasspezifischer Absorption elektromagnetischer Strahlung vorgenommen. Hierbei ist der Meßadapter derart ausgebildet, daß die vom Sensorkopf ausgestrahlte elektromagnetische Strahlung in der Meßkammer mit der eindiffundierten Probenatmosphäre in Wechselwirkung tritt und anschließend vom Sensorkopf detektiert werden kann.

20

25

30

Durch die definierte Positionierung des Sensorkopfes zum Meßadapter und durch die mechanisch stabile Kopplung der beiden Bauteile ist keine Nachkalibrierung vor jeder Messung nötig. Zusätzlich ist durch die einfache und massenproduzierbare Form des Meßadap-

ters, z. B. als Kunststoffspritzteil, nach einer einmaligen Typenkalibrierung des Sensorkopfes mit einem Meßadapter keine weitere Kalibrierung für baugleiche Meßadapter notwendig.

5

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf Zeichnungen näher erläutert. Es zeigt:

10      Fig. 1      in einer Seitenansicht im Schnitt und in schematischer Darstellung eine erfindungsgemäße Vorrichtung auf einer Probenflasche;

15      Fig. 2      in einer Schnittansicht ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung;

20      Fig. 3      in einer Schnittansicht entlang der Ebene A-A in Fig. 2 den Meßadapter der Vorrichtung;

25      Fig. 4      in einer Schnittansicht entlang der Ebene A-A in Fig. 2 eine weitere Ausführungsform des Meßadapters der Vorrichtung;

30      Fig. 5      in einer Schnittansicht ein weiteres Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung;

30      Fig. 6      in einer Schnittansicht entlang der Ebene B-B in Fig. 5 den Meßadapter der Vorrichtung;

Fig. 7      in einer Draufsicht die Vorrichtung mit einer Koppeleinrichtung;



- 5           Fig. 8       in einer Schnittansicht ein weiteres Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung;
- Fig. 9       in einer Schnittansicht den Meßadapter der Vorrichtung;
- 10          Fig. 10      in einer oberen Draufsicht ein Ausführungsbeispiel des Meßadapters der Vorrichtung;
- Fig. 11      in einer oberen Draufsicht ein weiteres Ausführungsbeispiel des Meßadapters der Vorrichtung;
- 15          Fig. 12      in einer Schnittansicht den Meßadapter mit einer Dichtung;
- Fig. 13      in einer Unteransicht ein Ausführungsbeispiel des Sensorkopfs der Vorrichtung;
- 20          Fig. 14      in einer Unteransicht ein weiteres Ausführungsbeispiel des Sensorkopfs der Vorrichtung; und
- 25          Fig. 15      in einer Unteransicht ein weiteres Ausführungsbeispiel des Sensorkopfs der Vorrichtung.
- Fig. 16      in einer Seitenansicht im Schnitt ein weiteres Ausführungsbeispiel, bei dem der Meßadapter die Strahlungsquelle enthält.
- 30          Fig. 17      in einer Schnittansicht ein weiteres Ausführungsbeispiel, bei dem der Meßadapter an

einer Rohrleitung angebracht ist.

Fig. 18 eine Meßkurve der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Überwachung der CO<sub>2</sub>-Produktion einer Hefekultur.

5  
10 Eine zu untersuchende feste, halbfeste, flüssige oder gasförmige Probe 1 befindet sich in einer Probenflasche 2, die mit einem elastomeren Verschuß, z. B. einem Septum 10, und einer am Flaschenhals 21 angebrachten Bördelkappe 11 fest verschlossen ist. Innerhalb der Probenflasche 2 bildet sich über der Probe 1 eine Probenatmosphäre 3.

15  
20 Ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse enthält einen Meßadapter 4 und einen Sensorkopf 5, der durch ein flexibles Kabel 6 mit einer elektronischen Meß- und Steuerungsvorrichtung 7 verbunden ist. Der Meßadapter 4 weist ein Gehäuse 8, mit dem er auf der Probenflasche 2 fixierbar ist, sowie eine in dem Gehäuse 8 ausgebildete Meßkammer 9 und eine mit der Meßkammer 9 verbundene Kanüle 20 auf. Beim Anbringen des Meßadapters 4 an der Probenflasche 2 stellt die Kanüle 20 nach dem Durchstechen des Septums 10 eine Verbindung zwischen dem Inneren der Probenflasche 2 und der Meßkammer 9 her, so daß die Probenatmosphäre 3 mittels Diffusion in die Meßkammer 9 gelangen kann. Die  
25  
30 Gasatmosphäre innerhalb der Meßkammer 9 befindet sich dadurch in einem Diffusionsgleichgewicht mit der Probenatmosphäre 3 in der Probenflasche 2. Die für die Einstellung des Gleichgewichts erforderliche Zeit  $\tau$  wird im wesentlichen durch die Länge und die Quer-

schnittsfläche der Kanüle 20 und dem Volumen der Meßkammer 9 bestimmt. Damit die zeitliche Erfassung der Veränderung der Probenzusammensetzung gewährleistet ist, muß die Zeit  $\tau$  kleiner sein als die zeitlichen Änderungen der Probenzusammensetzung. Diese Bedingung wird bei der konstruktiven Auslegung der Kanüle 20 und der Meßkammer 9 berücksichtigt.

Die Messung der Gaskonzentration in der Meßkammer 9 erfolgt mit Hilfe des Sensorkopfes 5, der eine Koppleinrichtung 14 wie z. B. eine in Fig. 1 dargestellte Schraubverbindung besitzt, die eine feste Verbindung zwischen dem Sensorkopf 5 und dem Meßadapter 4 gewährleistet. Der Sensorkopf 5 enthält ein Gehäuse 12 mit einer Sensoreinrichtung 13, die der Meßkammer 9 zugeordnet ist und eine kontinuierliche oder quasi-kontinuierliche berührungslose Messung und Überwachung der Konzentration und Zusammensetzung der Gasatmosphäre in der Meßkammer 9 ermöglicht, woraus Schlußfolgerungen über die Eigenschaften der Probe 1 in der Probenflasche 2 gezogen werden können.

Fig. 2 stellt eine Ausführungsform der Meßkammer 9 und der Sensoreinrichtung 13 der erfindungsgemäßen Vorrichtung dar. Die Sensoreinrichtung 13 enthält eine Strahlungsquelle 16 zum Erzeugen elektromagnetischer Strahlung im relevanten spektralen Bereich und eine Detektoreinrichtung 17 zum Detektieren der Reststrahlung nach dem Durchgang durch die Meßkammer 9. Die Strahlungsquelle 16 und die Detektoreinrichtung 17 sind derart aufgebaut, daß vorzugsweise nur die selektive wellenlängenspezifische Abschwächung der Strahlungsintensität durch die Wechselwirkung mit den zu detektierenden Gasmolekülen in der Meßkammer 9 ge-

messen wird. Dafür kann z. B. in der Meßstrahlungs- oder Meßlichtstrecke (schematisch als Meßstrahlung oder Strahlungsweg 24 dargestellt) zwischen der Strahlungsquelle 16 und der Detektoreinrichtung 17  
5 ein wellenlängenselektierendes Element, z. B. ein optisches Filter, angeordnet sein.

Die Meßkammer 9 ist auf ihrer der Detektoreinrichtung 17 zugewandten Oberseite mit einem für die Meßstrahlung durchlässigen Fenster, insbesondere optischen  
10 Fenster 15 abgedeckt, das am Gehäuse 8 mit einer Dichtung 18, die auch ein Klebstoff sein kann, gasdicht abgedichtet bzw. festgelegt ist. Das optische Fenster 15 besteht aus einem Material, das im relevanten spektralen Bereich transparent ist. Das Fenster 15 kann z. B. aus einem Stück monokristallinen Silizium bestehen und kann auch eine Antireflexions-  
15 schicht aufweisen. Die inneren Wandungen 22 der Meßkammer 9 sind derart geformt und bearbeitet, daß eine Reflexion und Weiterführung der von der Strahlungsquelle 16 ausgestrahlten Strahlung zur Detektoreinrichtung 17 gewährleistet ist. So können die reflektierenden Wandungen 22 der Meßkammer 9 unter einem Winkel von 45° zur Richtung der ausgesendeten und re-  
20 flektierten Strahlung 24 angeordnet sein, wie in Fig. 2 dargestellt ist.

Durch definierte Kontaktflächen zwischen dem Meßadapter 4 und dem Sensorkopf 5, die z. B. als einander zugeordnete umlaufende Absätze 23 gebildet sind, wird  
30 eine lösbare und dennoch mechanisch feste, stabile und reproduzierbare Ausrichtung und Positionierung des Sensorkopfs 5 am Meßadapter 4 und somit der Sensoreinrichtung 13 an der Meßkammer 9 erzielt. Die aus

einer hochwertigen mechanischen Verarbeitung der kontaktierenden Flächen resultierende Präzision dieser Ankopplung gewährleistet quantitative Gaskonzentrationsmessungen in der Meßkammer 9 auch nach einer mehrmaligen An-/Abkoppelung des Sensorkopfs 5 an dem Meßadapter 4.

Fig. 3 zeigt den Meßadapter 4 gemäß Fig. 2 mit einer kegel- oder trichterförmigen Meßkammer 9, bei der der Kegelwinkel der Wandungen 22  $90^\circ$  beträgt und die von einem runden Fenster 15 abgedeckt ist.

Fig. 4 zeigt eine weitere Ausführungsform des Meßadapters 4 gemäß Fig. 2 mit einer in Draufsicht an der Oberseite rechteckigen Meßkammer 9 mit zwei die einfallende Strahlung 24 zur Detektoreinrichtung 17 reflektierende ebene Wandungen 22 keilförmig unter einem Keilwinkel von  $90^\circ$  zueinander stehen. Die Meßkammer 9 wird von einem rechteckigen Fenster 15 abgedeckt.

Bei der in Fig. 5 dargestellten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Strahlungsquelle 16 der Sensoreinrichtung 13 und die Detektoreinrichtung 17 auf einer optischen Achse 25 voneinander beabstandet und sich gegenüberliegend angeordnet. Die Meßkammer 9 ist rohrförmig gebildet und von zwei sich gegenüberliegenden optischen Fenstern 15 gasdicht abgedeckt. Wenn der Sensorkopf 5 auf dem Meßadapter 4 angeordnet ist, ist die Meßkammer 9 zwischen der Strahlungsquelle 16 und der Detektoreinrichtung 17 angeordnet und entlang der optischen Achse 25 ausgerichtet.

Fig. 6 zeigt das Gehäuse 8 des Meßadapters 4 gemäß Fig. 5 mit der rohrförmigen Meßkammer 9 und den beiden Fenstern 15.

5 Fig. 7 zeigt ein Ausführungsbeispiel der Koppereinrichtung 14 als Verschlußteil, das am Gehäuse 12 des Sensorkopfes 5 verschwenkbar gelagert ist und mit einer Ausnehmung 19 an einem Zapfen 26 am Gehäuse 8 des Meßadapters 4 verriegelbar ist, um den Sensorkopf 5  
10 am Meßadapter 4 in definierter Position verriegelt zu halten.

Das Material der verwendeten Fenster 15 ist derart beschaffen, daß die elektromagnetische Strahlung  
15 durch die Fenster 15 hindurch auf die Detektoreinrichtung 17 fallen kann. Bis zu einem Wellenlängenbereich von ca. 5  $\mu\text{m}$  eignet sich Kalk-Soda-Glas sowie Borsilikatglas und bis ca. 2,5  $\mu\text{m}$  auch Quarzglas. Für höhere Wellenlängenbereiche kann Silizium oder Saphir  
20 (bis 6,7  $\mu\text{m}$ ) als Fenster- oder Scheibenmaterial verwendet werden. Des weiteren kann auch Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ), Bariumfluorid ( $\text{BaF}_2$ ), Germanium (Ge) oder Zinkselenid ( $\text{ZnSe}$ ) verwendet werden. Auch kann der optische Filter als Fenstermaterial verwendet werden.  
25 Zusätzlich können die verwendeten Fenster mit einer Antireflexionsschicht versehen werden.

Durch die Länge des Strahlungsweges 24 bzw. des Lichtweges des Lichtstrahls in der Meßkammer 9 kann  
30 zusätzlich der Konzentrationsbereich des zu detektierenden Gases vorgegeben werden. So kann bei der quantitativen Messung geringer Gaskonzentrationen eine Meßkammer verwendet werden, in der durch Mehrfachreflexionen der Lichtweg verlängert wird. Hierfür eig-

nen sich eine Vielzahl unterschiedlicher Anordnungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist in den Fig. 8 bis 10 dargestellt. Der Meßadapter 4 ist in der Art eines Stopfens für den Probenbehälter 2, der z. B. eine Rollrandflasche ist (siehe Fig. 8), gebildet. Die Meßkammer 9 ist im Querschnitt beispielsweise zylindrisch oder rechteckig und ist in dem Flaschenhals 21 der Rollrandflasche angeordnet. Die Unterseite der Meßkammer 9, die in den Flaschenhals 21 hineinreicht, ist mit einer die Meßstrahlung reflektierenden Abdeckung oder Platte 29 verschlossen, in der eine oder mehrere Öffnungen 33 randseitig ausgebildet sind, die eine Diffusionsverbindung 33 bilden und durch die das zu detektierende Gas aus der Probenflasche 2 in die Meßkammer 9 gelangen kann.

An der Oberseite des Meßadapters 4 ist die Meßkammer 9 mit einer die Meßstrahlung durchlässigen Abdeckung wie z. B. einem optischen Fenster 15 abgedeckt, das daran mit einer Dichtung oder mit einem Klebstoff 18 befestigt und abgedichtet ist. Beim Anbringen des Meßadapters 4 an der Probenflasche 2 wird auf den Flaschenhals 21 eine Dichtung gelegt 28, auf der ein Flansch des Meßadapters 4 aufgesetzt wird. Eine Bördelkappe 11 umfaßt den Flaschenhals 21 und ist sowohl am Unterrand des Flaschenhales wie auch an der Flanschoberseite durch Bördeln festgelegt.

Der Sensorkopf 5 enthält ein in etwa topfförmiges Gehäuse 12 zum Aufsetzen auf den Flaschenhals 21. Der Innendurchmesser der Gehäusewand ist derart an die Bördelkappe 11 angepaßt, daß sie eine Führung für den Sensorkopf 5 bietet. Im Inneren des Gehäuses 12 ist

die Sensoreinrichtung 13 mit einer Strahlungsquelle 16 zum Erzeugen von elektromagnetischer Meßstrahlung und mit einer Detektoreinrichtung 17 zum Empfangen der Meßstrahlung aufgenommen. Ein flexibles Kabel 6

5 verbindet die Sensoreinrichtung 13 mit einer elektronischen Meß- und Steuerungsvorrichtung 7 entsprechend dem vorangegangenen Beispiel. Die Strahlungsquelle 16 und die Detektoreinrichtung 17 sind unter einem Winkel  $\alpha$  derart zueinander angeordnet, daß die von der

10 Strahlungsquelle 16 ausgesandte Meßstrahlung von der reflektierenden Platte 29 zu der Detektoreinrichtung 17 gemäß dem schematisch dargestellten Strahlungsweg 24 reflektiert wird. Wenn die Meßkammer 9, wie in

15 Fig. 2-4 dargestellt ist, kegelförmig oder trichterförmig ausgeführt ist, wird der Winkel  $\alpha$  zwischen der Detektoreinrichtung 17 und der Strahlungsquelle 16 null Grad. Die Sensoreinrichtung 13 weist einen hervorstehenden Zapfen 31 auf, der in eine zugeordnete Aussparung 30 in dem Meßadapter 4 eingreift und somit

20 eine exakte Positionierung der Sensoreinrichtung am Meßadapter 4 ermöglicht. Die Bördelkappe 11 weist im Bereich der Aussparung 30 ebenfalls eine Öffnung auf. Ein Arretiermechanismus 32 ist an der Gehäuseinnenwand integriert, der zum Festlegen des Sensorkopfes 5

25 an dem Meßadapter 4 unter den Flaschenhalsrand greift. Durch die kurzen Diffusionsstrecken, deren Länge von der Dicke der Platte festgelegt ist und z. B. 0,5 mm beträgt, kann die Probenatmosphäre 3 aus der Probenflasche 2 schnell in die Meßkammer 9 diffundieren, so daß auch schnelle kinetische Vorgänge

30 überwacht werden können. Der Meßadapter 4 kann eine Meßkammer 9 mit einer großen Länge, d. h. mit einem großen Abstand zwischen der optischen Scheibe 15 und der reflektierenden Platte 29, gebildet sein. Durch



den langen Weg der Meßstrahlung 24 durch die Meßkammer 9 können Gase mit niedrigem Absorptionskoeffizienten quantitativ überwacht werden.

5 Der Meßadapter 9 ist ein einfach und kostengünstig herstellbares Spritzgußteil mit einem aufgeklebten optischen Fenster, das beispielsweise aus Silizium besteht, welches mit einer Antireflexionsschicht versehen werden kann.

10 Ist die Meßkammer 9 in dem Meßadapter 4, der als Stopfen ausgearbeitet ist, rund statt kanalförmig gestaltet, so wird keinerlei Positionierungsvorrichtung benötigt, da alle Teile symmetrisch zueinander angeordnet sind (Fig. 11).

15 Der Meßadapter 9 kann direkt in eine Gummidichtung 34 integriert werden, die ihn z. B. am Umfang hülsenartig umgibt oder die eine aufgebrachte Beschichtung mit Dichtungswirkung ist, so daß eine zusätzliche Anbringung einer Dichtung entfällt (Fig. 12).

20 Die in Fig. 13 in einer Unteransicht dargestellte Sensoreinrichtung 13 enthält einen Detektor 17 und eine Strahlungsquelle 16.

25 In Fig. 14 sind in die Sensoreinrichtung 13 ein Detektor 17 und zwei Strahlungsquellen 16 und 16' integriert. Hier wird eine Strahlungsquelle 16 als Meßquelle benutzt und die andere Strahlungsquelle 16' in bestimmten Zeitintervallen als Referenzquelle zum Ausgleich der Alterung der Meßquelle herangezogen. Die Strahlungsquellen 16 und 16' sind symmetrisch zum Detektor 17 angeordnet, so daß bei beiden Strahlungs-

quellen 16 und 16' der gleiche Lichtweg zum Detektor 17 gegeben ist.

5 Die Sensoreinrichtung 13 kann ebenfalls zwei Detektoren 17 und 17' und eine Strahlungsquelle 16 beinhalten (Fig. 15). Dabei wird der eine Detektor zur Messung der relevanten Gaskonzentration und der andere Detektor als Referenz herangezogen.

10 Bei den beschriebenen Ausführungsbeispielen kann durch die Auswahl des oder der Strahlungsempfänger bzw. Detektoreinrichtungen 17 und einer oder mehrerer Strahlungsquellen 16 die selektive, quantitative Detektion eines bestimmten Gases oder auch mehrerer Gase er-  
15 reicht werden. Die Selektivität der Strahlungsempfänger kann durch die Wahl bestimmter Interferenzfilter gewährleistet werden. Die Interferenzfilter können beispielsweise nur bei bestimmten Wellenlängen licht-  
20 durchlässig sein wie z. B. bei 4,24  $\mu\text{m}$  für Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ), bei 3,4  $\mu\text{m}$  für Kohlenwasserstoffe, bei 5,3  $\mu\text{m}$  für  $\text{NO}$ , bei 10,9  $\mu\text{m}$  für Freon usw.. Die Interferenzfilter können auch vor einer oder vor mehreren Strahlungsquellen angeordnet sein. Als Strahlungs-  
25 quellen können z. B. breitbandige thermische Strahler, LEDs (light emitting diodes), Diodenlaser, Infrarotstrahler oder UV-Lichtstrahler verwendet werden.

30 Fig. 16 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel. Hier beinhaltet der Sensorkopf (5) nur noch die Detektoreinrichtung (17), z.B. ein Einfachdetektor, Doppeldetektor, Doppeldetektor mit Beamsplitter, und die Kontaktstifte (40), während sich die Strahlungsquelle (16) im Meßadapter befindet. Diese berühren nach Auf-

setzen des Sensorkopfes auf den Meßadapter (4) die Kontaktflächen (36), so daß mindestens eine Strahlungsquelle in dem Meßadapter in Betrieb genommen wird. Die Strahlungsquelle (16) wird direkt in den Meßadapter (4) integriert. Die Meßkammer (9) wird mit einer optisch durchlässigen Scheibe (15) und Dichtmasse (35) versehen. Die Strahlungsquelle wird mit Kabeln (38) an den Kontaktflächen (36) über eine Lötstelle (37) kontaktiert. Die Probenatmosphäre kann über Diffusionsverbindungen (41) in die Meßkammer diffundieren. Für die Kabel (38) sind Durchführungen (39) in dem Meßadapter vorgesehen. Der Sensorkopf (5) beinhaltet eine Detektoreinrichtung (17). Diese kann z.B. ein Einfachdetektor, ein Doppeldetektor o.ä. sein. Über ein flexibles Kabel (6) wird der Sensorkopf mit einer Meßelektronik verbunden. Die Strahlungsquelle (16) wird nach Aufsetzen des Sensorkopfes (5) über die Kontaktstifte (40) in Betrieb genommen.

Fig. 17 zeigt ein Ausführungsbeispiel, bei dem der Meßadapter (4) an eine Rohrleitung (43) angebracht ist. Dadurch ist es möglich, daß die Probenatmosphäre in der Rohrleitung vermessen werden kann, ohne daß die Sensoreinrichtung mit dieser in Kontakt kommt. Zusätzlich können somit mehrere Meßstellen mit einem Sensorkopf nacheinander untersucht werden. Der Meßadapter kann, da er als kostengünstiger Einmalartikel konzipiert ist, jederzeit ausgewechselt werden. An eine Rohrleitung (43) können mehrere Meßadapter (4) über einen Anschluß (42) angeschlossen werden. Dieser Anschluß kann z.B. als Schraubgewinde oder Schnappvorrichtung ausgebildet sein. Der Sensorkopf aus Fig. 1 kann zur Messung der Probenatmosphäre (3) auf den Meßadapter aufgesteckt werden.

Fig. 18 zeigt die Meßkurve, die mit einer erfindungs-  
gemäßen Vorrichtung aufgenommen wurde. Dabei wurde  
eine kontinuierliche Überwachung des Wachstums einer  
5 Hefekultur, *Candida Parapsilosis*, mit dem entwickel-  
ten Meßsystem durchgeführt. Hierbei wurde kontinuier-  
lich die CO<sub>2</sub>-Konzentration aufgenommen. Parallel dazu  
wurde die gleiche Hefekultur in einem zweiten Kolben  
mit einem Photometer halbstündig überwacht. Ebenso  
10 kann das Wachstum andere Mikroorganismen wie z.B.  
*Salmonella typhimurium* oder *E. Coli* Bakterien über-  
wacht werden. Generell ist mit dieser Entwicklung das  
Vorhandensein von Mikroorganismen, die z.B. Kohlendio-  
xid produzieren, zu detektieren.

15 Die Vorrichtung kann auch verwendet werden, um eine  
innere Atmosphäre eines Systems von außen zu überwa-  
chen. Dabei spielt es keine Rolle, ob das System ein  
geschlossener Kreislauf oder z. B. ein Rohr ist,  
20 durch das ein Gas strömt.

25

30

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur quantitativen Gasanalyse, bei dem  
mittels einer Sensoreinrichtung die Gasanalyse  
einer Probenatmosphäre durchgeführt wird, indem  
eine Diffusionsverbindung zwischen der in einem  
Probensystem enthaltenen Probenatmosphäre und  
einer Meßkammer über einen von der Sensorein-  
richtung (13, 16, 17) trennbaren Meßadapter her-  
gestellt wird und mit der Sensoreinrichtung die  
Gasanalyse der in die Meßkammer diffundierten  
Probenatmosphäre durchgeführt wird, wobei die  
mindestens eine Strahlungsquelle (16) und die  
mindestens eine Detektoreinrichtung (17) an der  
Meßkammer (9) in definierter Ausrichtung festge-  
legt werden und die von der Strahlungsquelle  
(16) ausgesandte Meßstrahlung (24) zumindest  
einmal durch die Meßkammer (9) verläuft und nach  
Austritt aus der Meßkammer (9) von der Detek-  
toreinrichtung (17) detektiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß der die Meßkammer  
(9) enthaltende und von der Sensoreinrichtung  
(13, 16, 17) trennbare Meßadapter (4) beheizt  
wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß jeweils ein die Meß-  
kammer (9) enthaltender Meßadapter (4) für die  
Messung einer Probenatmosphäre verwendet wird.
4. Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse einer  
in einem Probensystem enthaltene Probenatmosphä-

re,  
enthaltend einen eine Meßkammer (9) enthaltenden  
Meßadapter (4) und einen eine Strahlungsquelle  
(16) und eine Detektoreinrichtung (17) enthal-  
5 tende Sensoreinrichtung zum Durchführen der  
Gasanalyse der in die Meßkammer diffundierten  
Probenatmosphäre, wobei die Strahlungsquelle  
(16) und die Detektoreinrichtung (17) in einem  
Sensorkopf (5) angeordnet sind, der an den Meß-  
10 adapter (4) ankoppelbar ist,  
die Strahlungsquelle (16) und die Detektorein-  
richtung (17) an der Meßkammer (9) in definier-  
ter Ausrichtung festlegbar sind,  
die Meßkammer (9) von zumindest einer für eine  
15 Meßstrahlung (24) der Strahlungsquelle (16)  
durchlässigen Abdeckung (15) begrenzt ist, und  
die von der Strahlungsquelle (16) ausgesandte  
Meßstrahlung (24) nach Durchgang durch die Meß-  
kammer (9) von der Detektoreinrichtung (17) de-  
20 tektiert wird.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9) in  
einem an dem Probensystem (2) anbringbaren Meß-  
25 adapter (4) enthalten ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 oder 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquelle  
(16) in einem an dem Probensystem (2) anbringba-  
30 ren Meßadapter (4) enthalten ist.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
einen Universalanschluß für unterschiedliche

Probensysteme (2) aufweist.

- 5           8.    Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 7,  
          dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
          an ein offenes Probensystem ankoppelbar ist.
- 10           9.    Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 8,  
          dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
          an eine Rohrleitung ankoppelbar ist.
- 15           10.   Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 9,  
          dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9)  
          eine erste strahlungsdurchlässige Abdeckung (15)  
          am Eintritt der Meßstrahlung (24) in die Meßkam-  
          mer (9) und eine zweite strahlungsdurchlässige  
          Abdeckung (15) am Austritt der Meßstrahlung (24)  
          aus der Meßkammer (9) aufweist.
- 20           11.   Vorrichtung nach Anspruch 10,  
          dadurch gekennzeichnet, daß die erste Abdeckung  
          (15) und die zweite Abdeckung (15) an der Meß-  
          kammer (9) sich in etwa gegenüberliegend ange-  
          ordnet sind.
- 25           12.   Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 11,  
          dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9)  
          zwei in etwa gegenüberliegende strahlungsdurch-  
          lässige Abdeckungen (15) aufweist und zwischen  
          der Strahlungsquelle (16) und der Detektorein-  
30           richtung (17) angeordnet ist.
13.   Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 9,  
          dadurch gekennzeichnet, daß das Licht der Strah-  
          lungsquelle (16) mit Hilfe von optischen Elemen-

ten, wie Spiegeln oder Lichtleitern, in die Meßkammer (9) eingekoppelt wird.

- 5           14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 9  
oder 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß das aus der Meßkam-  
mer (9) austretende Licht mit Hilfe von opti-  
schen Elementen, wie Spiegeln oder Lichtleitern,  
auf die Detektoreinrichtung (17) gelenkt wird.
- 10           15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9)  
einerseits von der der Strahlungsquelle (16) und  
der Detektoreinrichtung (17) benachbarten durch-  
15 lässigen Abdeckung (15) und andererseits von ei-  
ner die Meßstrahlung (24) reflektierenden Meß-  
kammerwand (22; 29) begrenzt ist, so daß die von  
der Strahlungsquelle (16) ausgesandte Meßstrah-  
lung (24) nach Durchgang durch die Meßkammer (9)  
20 zur Detektoreinrichtung (17) reflektiert wird.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15,  
dadurch gekennzeichnet, daß die reflektierende  
Meßkammerwand (22; 29) zumindest eine Öffnung  
25 (20; 33) als Diffusionsverbindung aufweist.
17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16,  
dadurch gekennzeichnet, daß sich die Meßkammer  
(9) trichter- oder pyramidenförmig zu einem an-  
30 gekoppelten Sensorkopf (5) öffnet und die Meß-  
kammerwände (22) die Meßstrahlung (24) reflek-  
tieren.
18. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16,



dadurch gekennzeichnet, daß die reflektierende Meßkammerwand (29) eine zur Abdeckung (15) parallele Reflexionsplatte (29) mit Öffnungen (33) als Diffusionsverbindung ist.

5

10

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) als ein Stopfen für eine Probenflasche (2) gebildet ist, der insbesondere in einen Flaschenhals (21) der Probenflasche (2) einsetzbar ist.

15

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Probensystem bzw. die Probenflasche (2) mit einem elastomeren Verschluß (10) verschlossen ist und daß die Diffusionsverbindung des Meßadapters (4) eine Kanüle (20) zum Durchdringen des Verschlusses (10) ist.

20

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoreinrichtung (13) zumindest zwei Strahlungsquellen (16) aufweist.

25

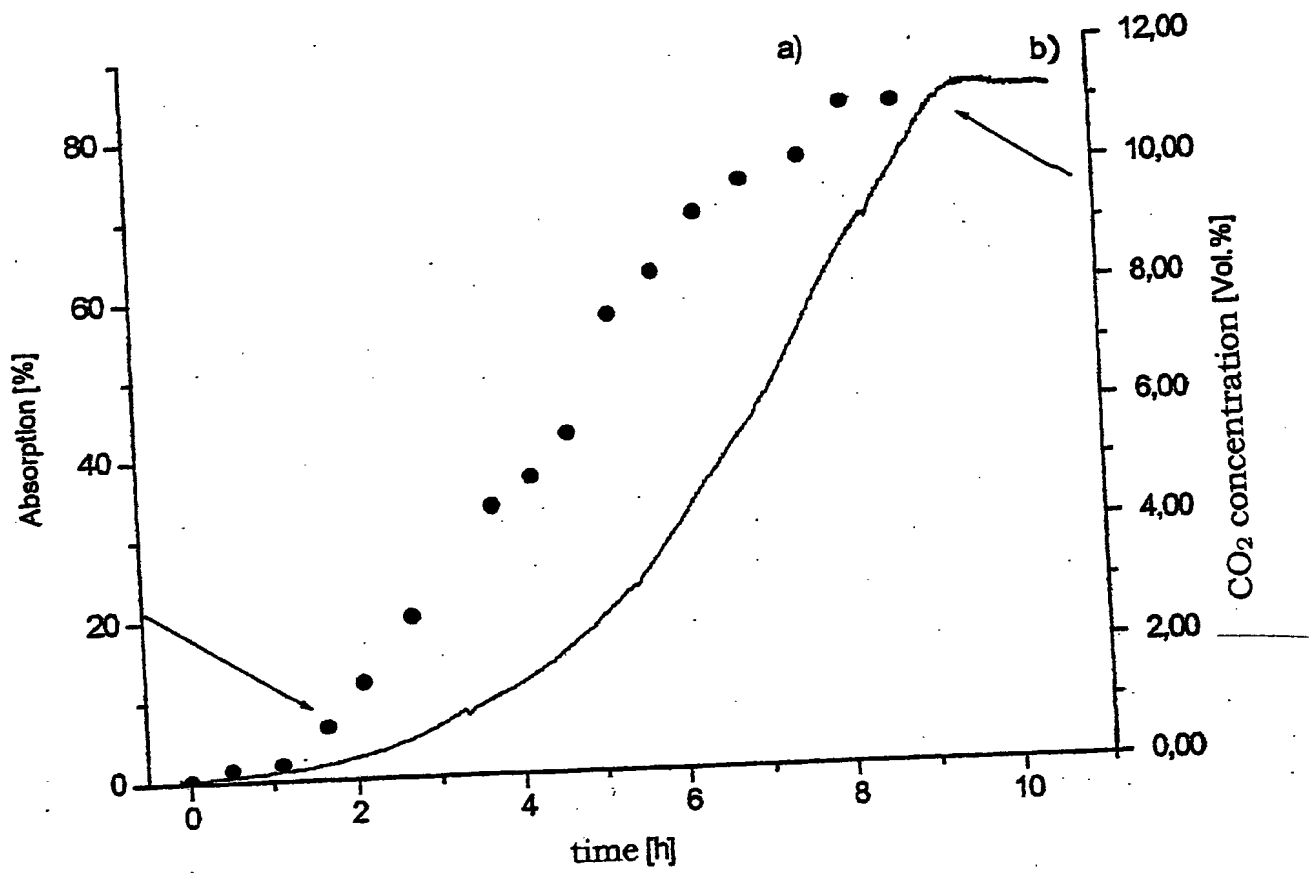
22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoreinrichtung (13) zumindest zwei Detektoreinrichtungen (17) aufweist.

30

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine Koppeleinrichtung (14, 23; 32) für eine Koppelung des Sensorkopfes (5) mit einem jeweiligen Meßadapter (4) vorgesehen ist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 23,  
dadurch gekennzeichnet, daß im wesentlichen der  
Sensorkopf (5) die Koppereinrichtung (14, 23)  
aufweist.
25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 24,  
dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung  
(23; 30, 31) für eine definierte Zuordnung zwi-  
schen dem Sensorkopf (5) und dem Meßadapter (9)  
vorgesehen ist.
26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 25,  
dadurch gekennzeichnet, daß an den oder die Meß-  
adapter (4) Sensorköpfe (5) mit unterschiedli-  
chen Sensoreinrichtungen (16, 17) ankoppelbar  
sind.
27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 26,  
dadurch gekennzeichnet, daß als Strahlungsquelle  
(16) ein breitbandiger thermischer Strahler,  
LEDs (light emitting diodes), Diodenlaser, In-  
frarotstrahler oder UV-Lichtstrahler vorgesehen  
sind.
28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 27,  
dadurch gekennzeichnet, daß die strahlungsdurch-  
lässige Abdeckung oder Scheibe (15) aus Kalk-  
Soda-Glas, Borsilikatglas, Quarzglas, Silizium  
oder Saphir, Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ), Bariumflu-  
orid ( $\text{BaF}_2$ ), Germanium (Ge) oder Zinkselenid  
(ZnSe) besteht.

Fig. 18





# **VERIFICATION OF TRANSLATION**

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE00/03254

METHOD AND DEVICE FOR THE QUANTITATIVE GAS ANALYSIS

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR QUANTITATIVEN GASANALYSE

I, Carole Jean Metcalfe of 17 Forbes Crescent, Larbert, FK5 3LX, Scotland, am the translator of the specification as originally filed with PCT/DE00/03254 and the amended pages as annexed to the International Preliminary Examination Report and I state that the following is a true translation to the best of my knowledge and belief.

Signature of Translator

Dated

*Carole Metcalfe*  
.....

16<sup>th</sup> February 2002



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 11 JAN 2002

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts ICB-0100(WK)	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/03254	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 15/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N21/03		
Anmelder MUELLER, Holger et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 13 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 7 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  29/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  09.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Roetsch, P  Tel. Nr. +49 89 2399 2548  





**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-24                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-39                      eingegangen am                      15/11/2001    mit Schreiben vom    14/11/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/12-12/12                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:



- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*  
**siehe Beiblatt**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2,6-9,15,17,29-39
	Nein: Ansprüche	1,3-5,10-14,16,18-28
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	6,15,17
	Nein: Ansprüche	1-5,7-14,16,18-39
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-39
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
**siehe Beiblatt**



Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 94 20013 A (SAHAGEN ARMEN N) 15. September 1994 (1994-09-15)
- D2: US-A-4 889 992 (HOBERMAN MAX) 26. Dezember 1989 (1989-12-26)
- D3: US-A-5 232 839 (SULLIVAN NADINE M ET AL) 3. August 1993 (1993-08-03)
- D4: EP-A-0 425 587 (AVL MEDICAL INSTR AG) 8. Mai 1991 (1991-05-08)
- D5: EP-A-0 905 229 (BUECHS JOCHEN PROF DR ING) 31. März 1999 (1999-03-31)
- D6: WO 97 08337 A (SAWHNEY ROHINI & HF ;UNIPATH LTD (GB)) 6. März 1997 (1997-03-06)
- D7: US-A-4 188 126 (BOISDE GILBERT ET AL) 12. Februar 1980 (1980-02-12)
- D8: US-A-4 220 715 (AHNELL JOSEPH E) 2. September 1980 (1980-09-02)

**Zu Punkt I.5.**

- 1) Die mit Schreiben vom 14.11.2001 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderung:
- 2) Der Anmelder hat in den **Ansprüchen 1 und 4** folgendes Merkmal addiert "die Strahlungsquelle und oder die Detektoreinrichtung in einem Sensorkopf angeordnet sind". Drei mögliche Anordnungen sind damit beansprucht:
  - (1) die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung sind in einem Sensorkopf angeordnet (Figuren 1, 2, 5 und 8).
  - (2) die Detektoreinrichtung (und nicht die Strahlungsquelle) ist in einem Sensorkopf angeordnet (Figur 16).
  - (3) die Strahlungsquelle (und nicht die Detektoreinrichtung) ist in einem Sensorkopf angeordnet.Diese letzte Möglichkeit ist in der Anmeldung nicht offenbart.
- 3) Der Anmelder hat in den **Ansprüchen 5 und 6** folgendes Merkmal gestrichen: "in einem an dem Probensystem anbringbaren Meßadapter". Dieses Merkmal ist jedoch in der ursprünglichen Offenbarung für die Funktion der Erfindung unter Berücksichtigung der technischen Aufgabe, die sie lösen soll, unerlässlich: siehe



dazu Seite 6, Zeile 33 - Seite 7, Zeile 2 und alle Figuren. Das Streichen dieses Merkmales bringt Sachverhalte ein, die über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen.

- 4) Die Rückverweisungen der **Ansprüche 18 und 20** bringen Sachverhalte ein, die über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen:
  - Die Merkmale des Anspruchs 18 sind in der ursprünglichen Offenbarung nur in einem bestimmten Zusammenhang offenbart (siehe Figuren 5 und 16) und stehen im Widerspruch zu den Ausführungsbeispielen der Figuren 2 und 8, die den Ansprüchen 14-17 entsprechen.
  - Ein ähnlicher Einwand ergibt sich für die Rückverweisung des Anspruchs 20 auf die Ansprüche 14-19.
- 5) Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung der oben genannten Änderungen (z.B. Streichen des Merkmales und falsche Rückverweisung) erstellt worden, da diese über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c) PCT).

#### **Zu Punkt V**

- 1) Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil, **soweit verständlich (siehe Punkt VIII unten)**, der Gegenstand der Ansprüche 1-5, 7-14, 16, 18-39 nicht neu im Sinne von Artikel 33(2) ist oder nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT beruht.
- 2) **Unabhängiger Anspruch 1**
  - 2.1) Das Dokument **D1** wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Dokument **D1** offenbart (siehe Figuren 1, 1A und entsprechende Text-Abschnitte) ein Verfahren zur quantitativen Gasanalyse (siehe Seite 21, Zeile 19 - Seite 22, Zeile 6), bei dem mittels einer Sensoreinrichtung (Seite 21, Zeilen 7-18) die Gasanalyse einer Probenatmosphäre (siehe Seite 21, Zeile 19) durchgeführt wird, indem eine Diffusionsverbindung (siehe Seite 21, Zeilen 2-6 und Figur 1A) (10) zwischen der in einem Probensystem (implizit vorhanden) enthaltenen Probenatmosphäre und





einer Meßkammer (7) über einen Meßadapter (1, 8, 9) hergestellt wird, eine Strahlungsquelle (4) (ein Lichtwellenleiterausgang kann auch als Strahlungsquelle angesehen werden ; siehe dazu auch den Anspruch 21 der vorliegenden Anmeldung, der das selbe Prinzip nutzt) und eine Detektoreinrichtung (5) (ein Lichtwellenleiterzugang kann auch als Detektoreinrichtung angesehen werden ; siehe dazu auch den Anspruch 22 der vorliegenden Anmeldung, der das selbe Prinzip nutzt) an der Meßkammer derart ausgerichtet werden (siehe Figur 1), daß die von der Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung zumindest einmal durch die Meßkammer verläuft (Seite 21, Zeilen 7-13) und nach Austritt aus der Meßkammer von der Detektoreinrichtung detektiert wird (Seite 21, Zeilen 13-18), wobei ein Sensorkopf (4,5,6) verwendet wird, der an den Meßadapter ankoppelbar ist (siehe Seite 19, Zeilen 11-14) und in dem die Strahlungsquelle (4) und die Detektoreinrichtung (5) angeordnet sind.

2.2) Das Dokument **D2** offenbart (siehe Figuren 9, 12-16 und entsprechende Text-Abschnitte) ein Verfahren zur quantitativen Gasanalyse (siehe Spalte 2, Zeilen 63-67), bei dem mittels einer Sensoreinrichtung (siehe Figur 12 bzw. Figur 13, die gesamte Vorrichtung außer der Meßadapter-118 und das Probensystem-130) die Gasanalyse einer Probenatmosphäre (siehe Spalte 10, Zeilen 38-44) durchgeführt wird, indem eine Diffusionsverbindung (siehe Kanüle 124 und Spalte 10, Zeilen 38-44) zwischen der in einem Probensystem (130) enthaltenen Probenatmosphäre und einer Meßkammer (siehe Figur 16) über einen Meßadapter (118) hergestellt wird, eine Strahlungsquelle (132) und eine Detektoreinrichtung (134) an der Meßkammer derart ausgerichtet werden (siehe Figur 10), daß die von der Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung zumindest einmal durch die Meßkammer verläuft und nach Austritt aus der Meßkammer von der Detektoreinrichtung detektiert wird (siehe Figur 13 und Spalte 10, Zeilen 44-49), wobei ein Sensorkopf (132, 134, 84) verwendet wird, der an den Meßadapter ankoppelbar ist (die Strahlungsquelle bzw. die Detektoreinrichtung ist an der Meßkammer bzw. dem Meßadapter angekoppelt ; siehe dazu Figur 13) und in dem die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung angeordnet sind (siehe Figur 12 bzw. Figur 13, der Sensorkopf besteht aus der Strahlungsquelle, der Detektoreinrichtung und dem 'Karussell' (84)).

2.3) Somit sind alle Merkmale des Anspruchs 1 in **D1** und **D2** offenbart. Damit ist



der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht neu.

**3) Abhängige Ansprüche 2 und 3**

3.1) Die abhängigen Ansprüche 2 und 3 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen. Die Gründe dafür sind die folgenden:

3.2) Die in Anspruch 2 beanspruchte Thermostatisierung des Meßadapters ist ein übliches Verfahrensmerkmal, das der Fachmann den Umständen entsprechend anwenden würde (Artikel 33(3) PCT).

3.3) Das zusätzliche Merkmal des Anspruchs 3 ist in **D2** (siehe Figuren 10 und 14 und Spalte 2, Zeilen 48-68) offenbart. Damit ist der Gegenstand des Anspruchs 3 nicht neu (Artikel 33(2) PCT).

**4) Unabhängiger Anspruch 4**

4.1) Dokument **D1** offenbart (siehe Figuren 1, 1A, 11 und entsprechende Text-Abschnitte) eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse (siehe Seite 21, Zeile 19 - Seite 22, Zeile 6) einer in einem Probensystem (implizit vorhanden) enthaltenen Probenatmosphäre mit einem eine Meßkammer (7) enthaltenden Meßadapter (1, 8, 9), eine Öffnung (10) in der Meßkammerwand als Diffusionsverbindung für die Diffusion der Probenatmosphäre in die Meßkammer (Seite 21, Zeilen 1-6), eine Strahlungsquelle (4) (ein Lichtwellenleiterausgang kann auch als Strahlungsquelle angesehen werden ; siehe dazu auch den Anspruch 21 der vorliegenden Anmeldung, der das selbe Prinzip nutzt) und eine Detektoreinrichtung (5) (ein Lichtwellenleitereingang kann auch als Detektoreinrichtung angesehen werden ; siehe dazu auch den Anspruch 22 der vorliegenden Anmeldung, der das selbe Prinzip nutzt), wobei die Meßkammer von einer für eine Meßstrahlung der Strahlungsquelle durchlässigen Abdeckung (1) begrenzt ist und die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung an der Meßkammer derart angeordnet sind (siehe Figur 1), daß die von der Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung nach mindestens einmaligen Durchgang durch die Meßkammer von der Detektoreinrichtung detektiert wird (siehe Seite 21, Zeilen 7-18) und die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung



in einem Sensorkopf (4-6) angeordnet sind, der an den Meßadapter ankoppelbar ist (siehe Seite 19, Zeilen 11-14).

4.2) Dokument **D2** offenbart (siehe Figuren 9, 12-16 und entsprechende Text-Abschnitte) eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse (siehe Spalte 2, Zeilen 63-67) einer in einem Probensystem (130) enthaltenen Probenatmosphäre (siehe Spalte 10, Zeilen 38-44) mit einer Meßkammer (siehe Figur 16) enthaltenden Meßadapter (118), einer Kanüle (124) als Diffusionsverbindung für die Diffusion der Probenatmosphäre in die Meßkammer (Spalte 10, Zeilen 38-44), eine Strahlungsquelle (132) und eine Detektoreinrichtung (134), wobei die Meßkammer von einer für eine Meßstrahlung der Strahlungsquelle durchlässigen Abdeckung (122) begrenzt ist und die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung an der Meßkammer derart angeordnet sind (siehe Figuren 10 und 13), daß die von der Strahlungsquelle ausgesandte Meßstrahlung nach mindestens einmaligem Durchgang durch die Meßkammer von der Detektoreinrichtung detektiert wird (siehe Figur 13 und Spalte 10, Zeilen 44-49) und die Strahlungsquelle und die Detektoreinrichtung in einem Sensorkopf (siehe Figur 9, das 'Karussell' 84) angeordnet sind, der an den Meßadapter ankoppelbar ist (siehe Figur 13 und Spalte 10, Zeilen 43-49).

4.3) Somit sind alle Merkmale des Anspruchs 4 in **D1** und **D2** offenbart. Damit ist der Gegenstand des Anspruchs 4 nicht neu.

**5) Abhängige Ansprüche 5, 7-14, 16, 18-39**

5.1) Die abhängigen Ansprüche 5, 7-14, 16, 18-39 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen. Die Gründe dafür sind die folgenden:

### 5.2) Ansprüche 5, 10-14, 16 und 18-28

Die zusätzlichen Merkmale der Ansprüche 5, 10-14, 16 und 18-28 sind in **D1** und/oder in **D2** vorhanden und damit ebenfalls nicht neu (Artikel 33(2) PCT):

- Anspruch 5: siehe **D1**, Figur 11A  
siehe **D2**, Figur 14
- Anspruch 10: siehe **D2**, Figur 15, die Schnappvorrichtung (128)









5.4.2) Die zusätzlichen Merkmale der Ansprüche 30-39 sind nur weitere nahe-  
liegende Anwendungsmöglichkeiten des in **D1** oder **D3** offenbarten Meßsystems  
(Artikel 33(3) PCT).

**6) Ansprüche 6, 15 und 17**

6.1) Dokument **D1** offenbart (siehe Figuren 1, 1A, 11 und entsprechende Text-  
Abschnitte) eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse: siehe dazu Abschnitt  
V.4.1. oben.

6.2) Dokument **D2** offenbart (siehe Figuren 9, 12-16 und entsprechende Text-  
Abschnitte) eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse: siehe dazu Abschnitt  
V.4.2. oben.

6.3) Dokument **D3** offenbart (siehe Figur 3 und entsprechende Text-Abschnitte)  
eine Vorrichtung zur qualitativen Gasanalyse eines in einem Probensystem (10)  
enthaltenen Gases mit einem Meßadapter (15-16,21-22), einer Kanüle (22),  
einem elektronischen Sensor (27), der die Druckänderung in dem Probensystem  
analysiert.

6.4) Dokument **D4** offenbart (siehe Figur 4 und entsprechende Text-Abschnitte)  
eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse eines in einem Probensystem (1)  
enthaltenen Probenatmosphäre (6) mit einem Meßadapter (23), einer Kanüle (24),  
und einer Meßkammer (siehe Figur 4). Zur Erfassung der  
Konzentrationsänderung ist eine 'Optode' (3) in der Meßkammer angeordnet und  
die zugeordnete Strahlungsquelle und Detektoreinrichtung (8) sind direkt auf der  
anderen Seite der Meßkammerwand angekoppelt.

6.5) Dokument **D5** offenbart (siehe Figur 3B und entsprechende Text-Abschnitte)  
eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse einer in einem Probensystem (28)  
enthaltenen Probenatmosphäre (7) mit einem Meßadapter (17,26), einer  
Abdeckung (26) und einem optoelektronischen Meßwertgeber gekoppelt an der  
Abdeckung. Auf der anderen Seite der Abdeckung befindet sich eine  
Indikatorschicht, die sich in Abhängigkeit von der Gaskonzentration ändert.

6.6) Dokument **D6** offenbart (siehe Figur 2 und entsprechende Text-Abschnitte)



eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse einer in einem Probensystem (114) enthaltenen Probenatmosphäre (203) mit einem Meßadapter (115,206), einer Kanüle (202), für die Diffusion der Probenatmosphäre in ein externe 'electronic nose' (120).

6.7) Dokument **D7** offenbart (siehe Figur 1 und entsprechende Text-Abschnitte) eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse eines Fluides, mit einem Meßadapter (2,16,M2), einer Öffnung (20) in der Meßkammer als Diffusionsverbindung, einer Meßkammer (22), einer Strahlungsquelle (4) und einer Detektoreinrichtung (8), die fest an dem Meßadapter angeordnet ist.

6.8) Dokument **D8** offenbart (siehe Figur 1 und entsprechende Text-Abschnitte) eine Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse einer in einem Probensystem (1) enthaltenen Probenatmosphäre (3) mit einem Meßadapter (7,8,14), einer Kanüle (7), für die Diffusion der Probenatmosphäre direkt in einen externen 'analyser' (10).

6.9) Keines der im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente offenbart eine Vorrichtung zur quantitative Gasanalyse mit den Merkmalen der Vorrichtungsansprüche 6, 15 oder 17, wobei:

- (1) die Strahlungsquelle in dem Meßadapter enthalten ist (Anspruch 6) oder
- (2) der Meßadapter eine reflektierende Meßkammerwand aufweist, die die Meßstrahlung nach Durchgang durch die Meßkammer zur Detektoreinrichtung reflektiert und die eine Öffnung als Diffusionsverbindung für die Diffusion der Probenatmosphäre aus dem Probensystem in die Meßkammer aufweist (Ansprüche 15, 17).

6.10) Die Ansprüche 6, 15 und 17 genügen demzufolge den Erfordernissen des Artikels 33(2) und Artikel 33(3) PCT.

## **Zu Punkt VII**

Um die Erfordernisse der Regel 5.1(a)(ii) PCT zu erfüllen, hätten in der Beschreibung die Dokument **D1**, **D2** und **D3** genannt werden sollen; der darin



enthaltene einschlägige Stand der Technik hätte kurz umrissen werden sollen.

**Zu Punkt VIII**

- 1) Die Ansprüche erfüllen aus folgenden Gründen nicht die gemäß Artikel 6 PCT erforderliche Klarheit.
- 2) **Anspruch 4** beansprucht eine strahlungsdurchlässige Abdeckung, die die Meßkammer begrenzt. Die relative Anordnung der Abdeckung und der Strahlungsquelle bzw. Detektoreinrichtung zueinander, und damit auch der Umfang des Anspruchs, ist unklar: "enthält die Meßkammer eine erste strahlungsdurchlässige Abdeckung am Eintritt der Meßstrahlung in die Meßkammer" (Seite 7, Zeilen 22-25 der vorliegende Anmeldung) oder ist die Abdeckung an einer anderen Stelle der Meßkammer angeordnet?
- 3) Aus dem Wortlaut der **Ansprüche 5-6** ist nicht klar, ob der genannte Meßadapter ("in einem ... Meßadapter") der Meßadapter ist, der bereits im Anspruch 4 definiert worden ist, oder ob ein zusätzlicher Meßadapter beabsichtigt ist.
- 4) Im Anspruch 4 wurde die Strahlungsquelle als Bestandteil des an den Meßadapter ankoppelbaren Sensorkopfes definiert (Seite 27, Zeilen 7-10). Im **Anspruch 6** wird aber die Strahlungsquelle als Bestandteil des Meßadapters (Seite 27, Zeilen 28-30) definiert. Dieser Widerspruch hat zur Folge, daß die Definition des Schutzbegehrens nicht klar ist.
- 5) Aus dem Wortlaut der **Ansprüche 11-13** ist nicht klar, ob die genannte Diffusionsverbindung der Diffusionsverbindung entspricht, die bereits im Anspruch 4 definiert worden ist, oder ob eine zusätzliche Diffusionsverbindung beabsichtigt ist.
- 6) Das Merkmal "die zweite Abdeckung" in **Anspruch 18** wurde im Vorhergehenden nicht definiert.
- 7) **Anspruch 29** verweist unter anderem auf Ansprüche 12-13 zurück, wo bestimmte



Diffusionsverbindungen definiert worden sind. Die Ansprüche 36-39 definieren aber auch Diffusionsverbindungen, die dann widersprüchlich sind, da die Ansprüche 36-39 auf den Anspruch 29 rückverweisen. Die Rückverweisung des Anspruchs 29 ist deswegen unklar.





Müller, Holger, Schmale, Udo

Patentansprüche

- 5           1.    Verfahren zur quantitativen Gasanalyse, bei dem  
              mittels einer Sensoreinrichtung die Gasanalyse  
              einer Probenatmosphäre durchgeführt wird, indem  
              eine Diffusionsverbindung zwischen der in einem  
10            Probensystem enthaltenen Probenatmosphäre und  
              einer Meßkammer (9) über einen Meßadapter (4)  
              hergestellt wird, mindestens eine Strahlungs-  
              quelle (16) und mindestens eine Detektoreinrich-  
              tung (17) an der Meßkammer (9) derart ausgerich-  
              tet werden, daß die von der mindestens einen  
15            Strahlungsquelle (16) ausgesandte Meßstrahlung  
              (24) zumindest einmal durch die Meßkammer (9)  
              verläuft und nach Austritt aus der Meßkammer (9)  
              von der mindestens einen Detektoreinrichtung  
              (17) detektiert wird,  
20            dadurch gekennzeichnet, daß ein Sensorkopf (5)  
              verwendet wird, der an den Meßadapter (4) ankop-  
              pelbar ist und in dem die mindestens eine Strah-  
              lungsquelle (16) und/oder die mindestens eine  
              Detektoreinrichtung (17) angeordnet sind.
- 25           2.    Verfahren nach Anspruch 1,  
              dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
              beheizt wird.
3.    Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
              dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
30            zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen einmalig  
              verwendet wird.



4. Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse einer in einem Probensystem enthaltenen Probenatmosphäre mit einem eine Meßkammer (9) enthaltenden Meßadapter (4), eine Diffusionsleitung, eine Kanüle oder mindestens eine Öffnung in der Meßkammerwand als Diffusionsverbindung für die Diffusion der Probenatmosphäre in die Meßkammer, eine Strahlungsquelle (16) und eine Detektoreinrichtung (17), wobei die Meßkammer (9) von zumindest einer für eine Meßstrahlung (24) der Strahlungsquelle (16) durchlässigen Abdeckung (15) begrenzt ist und die Strahlungsquelle (16) und die Detektoreinrichtung (17) an der Meßkammer (9) derart angeordnet sind, daß die von der Strahlungsquelle (16) ausgesandte Meßstrahlung (24) nach mindestens einmaligem Durchgang durch die Meßkammer (9) von der Detektoreinrichtung (17) detektiert wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquelle (16) und/oder die Detektoreinrichtung (17) in einem Sensorkopf (5) angeordnet sind, der an den Meßadapter (4) ankoppelbar ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9) in dem Meßadapter (4) enthalten ist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquelle (16) in dem Meßadapter (4) enthalten ist.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) als Stopfen ausgebildet ist.



8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) einen Bördelanschluß aufweist.
- 5 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) ein Schraubgewinde aufweist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) eine Schnappvorrichtung aufweist.
- 10 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) eine Diffusionsleitung (20) als Diffusionsverbindung enthält.
- 15 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) eine Kanüle (20) als Diffusionsverbindung enthält.
- 20 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) mindestens eine Öffnung (20,33) als Diffusionsverbindung enthält.
- 25 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9) einerseits von der Abdeckung (15) und andererseits von einer die Meßstrahlung (24) reflektierenden Meßkammerwand (22, 29) begrenzt ist, so daß die von der Strahlungsquelle (16) ausgesandte Meßstrahlung (24) nach Durchgang durch die Meßkammer (9) zur Detektoreinrichtung (17) reflektiert wird.
- 30



15. Vorrichtung nach Anspruch 14,  
dadurch gekennzeichnet, daß die reflektierende  
Meßkammerwand (22, 29) zumindest eine Öffnung  
(20, 33) als Diffusionsverbindung für die Diffu-  
sion der Probenatmosphäre aus dem Probensystem  
in die Meßkammer aufweist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 14 oder 15,  
dadurch gekennzeichnet, daß sich die Meßkammer  
(9) trichter- oder pyramidenförmig zu dem ange-  
koppelten Sensorkopf (5) zur Reflexion der Meß-  
strahlung (24) an den Meßkammerwänden (22) öff-  
net.
17. Vorrichtung nach Anspruch 14 oder 15,  
dadurch gekennzeichnet, daß die reflektierende  
Meßkammerwand (29) eine zur Abdeckung (15) pa-  
rallele Reflexionsplatte (29) mit Öffnungen (33)  
als Diffusionsverbindung ist.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 17,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9)  
die erste Abdeckung (15) zwischen Strahlungs-  
quelle (16) und Meßkammer (9) sowie die zweite  
Abdeckung (15) zwischen Meßkammer (9) und Detek-  
toreinrichtung (17) aufweist.
19. Vorrichtung nach Anspruch 18,  
dadurch gekennzeichnet, daß die erste Abdeckung  
(15) und die zweite Abdeckung (15) an der Meß-  
kammer (9) sich in etwa gegenüberliegend ange-  
ordnet sind.
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 19,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (9)  
zwischen der Strahlungsquelle (16) und der De-  
tektoreinrichtung (17) angeordnet ist.





21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 20,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung optische Elemente wie Spiegel oder Lichtleiter zur Einkopplung der Meßstrahlung (24) in die Meßkammer (9) aufweist.
22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 21,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung optische Elemente, wie Spiegel oder Lichtleiter, zur Lenkung der aus der Meßkammer austretenden Meßstrahlung (24) auf die Detektorvorrichtung (17) aufweist.
23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 22,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoreinrichtung (13) zumindest zwei Strahlungsquellen (16) aufweist.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 23,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoreinrichtung (13) zumindest zwei Detektoreinrichtungen (17) aufweist.
25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 24,  
dadurch gekennzeichnet, daß eine Koppereinrichtung (14, 23, 32) für eine Koppelung des Sensorkopfes (5) mit dem Meßadapter (4) vorgesehen ist.
26. Vorrichtung nach Anspruch 25,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Sensorkopf (5) die Koppereinrichtung (14, 23) aufweist.
27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 26,  
dadurch gekennzeichnet, daß als Strahlungsquelle (16) ein breitbandiger thermischer Strahler, LEDs (light emitting diodes), Diodenlaser, In-



frarotstrahler oder UV-Lichtstrahler vorgesehen sind.

- 5           28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß die strahlungsdurchlässige Abdeckung (15) aus Kalk-Soda-Glas, Bor-silikatglas, Quarzglas, Silizium oder Saphir, Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ), Bariumfluorid ( $\text{BaF}_2$ ), Germanium (Ge) oder Zinkselenid ( $\text{ZnSe}$ ) besteht.
- 10           29. Meßsystem aus einer Vorrichtung nach mindestens einem der Ansprüche 4 bis 6, 12 bis 14, 16 und 18 bis 28 und einem eine Probenatmosphäre enthaltendem Probensystem (2),  
 15           dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) einen Universalanschluß für unterschiedliche Probensysteme (2) aufweist.
30. Meßsystem nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) an eine Rohrleitung als Probensystem ankoppelbar ist.
- 20           31. Meßsystem nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) an eine Probenflasche (2) als Probensystem ankoppelbar ist.
- 25           32. Meßsystem nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) als ein Stopfen für eine als Probensystem vorliegende Probenflasche (2) gebildet ist, der insbesondere in einen Flaschenhals (21) der Probenflasche (2) einsetzbar ist.
- 30           33. Meßsystem nach einem der Ansprüche 29 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4) einen Bördelanschluß aufweist.



34. Meßsystem nach einem der Ansprüche 29 bis 31,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
ein Schraubgewinde aufweist.
- 5 35. Meßsystem nach einem der Ansprüche 29 bis 31,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
eine Schnappvorrichtung aufweist.
- 10 36. Meßsystem nach einem der Ansprüche 29 bis 35,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
eine Diffusionsleitung (20) als Diffusionsver-  
bindung enthält.
37. Meßsystem nach einem der Ansprüche 29 bis 35,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
mindestens eine Öffnung (20,33) als Diffusions-  
verbindung enthält.
- 15 38. Meßsystem nach einem der Ansprüche 29 bis 35,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Meßadapter (4)  
eine Kanüle (20) als Diffusionsverbindung ent-  
hält.
- 20 39. Meßsystem nach Anspruch 38,  
dadurch gekennzeichnet, daß das Probensystem (2)  
mit einem elastomeren Verschuß (10) verschlos-  
sen ist und der Meßadapter (4) eine Kanüle (20)  
zum Durchdringen des Verschlusses (10) als Dif-  
fusionsverbindung enthält.



## Patent Claims

1. Method for the quantitative gas analysis in which the gas analysis of a sample atmosphere is implemented by means of a sensor device, a diffusion seal being produced between the sample atmosphere contained in a sample system and a measuring chamber via a measuring adapter which is separable from the sensor device (13, 16, 17) and the gas analysis of the sample atmosphere which is diffused into the measuring chamber being implemented with the sensor device, at least one radiation source (16) and at least one detector device (17) being fixed to the measuring chamber (9) in a defined orientation and the measuring radiation (24) which is emitted from the radiation source (16) proceeding at least once through the measuring chamber (9) and being detected by the detector device (17) after leaving the measuring chamber (9).
2. Method according to claim 1, characterised in that the measuring adapter (4), which contains the measuring chamber (9) and can be separated from the sensor device (13, 16, 17), is heated.
3. Method according to claim 1 or 2, characterised in that respectively one measuring adapter (4), which contains the measuring chamber (9), is used for the measurement of a sample atmosphere.
4. Device for the quantitative gas analysis of a sample atmosphere contained in a sample system, containing a measuring adapter (4), which contains a measuring chamber (9), and a sensor device, which contains a radiation source (16) and a detector device (17) for implementing the gas analysis of the sample atmosphere which is diffused into the measuring chamber, the radiation source (16) and the detector device (17)





being disposed in a sensor head (5) which can be coupled to the measuring adapter (4),  
the radiation source (16) and the detector device (17) being fixable to the measuring chamber (9) in a defined orientation,  
the measuring chamber (9) being delimited by at least one cover (15), which is permeable for a measuring radiation (24) of the radiation source (16), and  
the measuring radiation (24) emitted from the radiation source (16) being detected by the detector device (17) after passing through the measuring chamber (9).

5. Device according to claim 4,  
characterised in that the measuring chamber (9) is contained in a measuring adapter (4) which can be fixed to the sample system (2).
6. Device according to one of the claims 4 or 5,  
characterised in that the radiation source (16) is contained in a measuring adapter (4) which can be fixed to the sample system (2).
7. Device according to one of the claims 4 to 6,  
characterised in that the measuring adapter (4) has a universal joint for different sample systems (2).
8. Device according to one of the claims 4 to 7,  
characterised in that the measuring adapter (4) can be coupled to an open sample system.
9. Device according to one of the claims 4 to 8,  
characterised in that the measuring adapter (4) can be coupled to a pipe.
10. Device according to one of the claims 4 to 9,



characterised in that the measuring chamber (9) has a first radiation-permeable cover (15) at the entrance of the measuring radiation (24) into the measuring chamber (9) and a second radiation-permeable cover (15) at the exit of the measuring radiation (24) from the measuring chamber (9).

11. Device according to claim 10,  
characterised in that the first cover (15) and the second cover (15) are disposed on the measuring chamber (9) situated approximately opposite each other.
12. Device according to one of the claims 4 to 11,  
characterised in that the measuring chamber (9) has two radiation-permeable covers (15), which are situated approximately opposite each other, and is disposed between the radiation source (16) and the detector device (17).
13. Device according to one of the claims 4 to 9,  
characterised in that the light of the radiation source (16) is introduced by means of optical elements, such as mirrors or light guides, into the measuring chamber (9).
14. Device according to one of the claims 4 to 9 or 13,  
characterised in that the light emerging from the measuring chamber (9) is guided by means of optical elements, such as mirrors or light guides, onto the detector device (17).
15. Device according to one of the claims 4 to 9,  
characterised in that the measuring chamber (9) is delimited on one side by the permeable cover (15), which is adjacent to the radiation source (16) and the detector device (17), and on the other side by a measuring chamber wall (22; 29), which reflects the measuring radiation (24) so that the measuring radiation (24), which is emitted



from the radiation source (16), is reflected towards the detector device (17) after passing through the measuring chamber (9).

16. Device according to claim 15, characterised in that the reflecting measuring chamber wall (22; 29) has at least one opening (20; 33) as diffusion seal.
17. Device according to claim 15 or 16, characterised in that the measuring chamber (9) opens towards a coupled-on sensor head (5), which is funnel- or pyramid-shaped and the measuring chamber walls (22) reflect the measuring radiation (24).
18. Device according to claim 15 or 16, characterised in that the reflecting measuring chamber wall (29) is a reflection plate (29), which is parallel to the cover (15) and has openings (33) as diffusion seal.
19. Device according to one of the claims 4 to 18, characterised in that the measuring adapter (4) is formed as a stopper for a sample bottle (2), which stopper can be inserted in particular into a bottle neck (21) of the sample bottle (2).
20. Device according to one of the claims 4 to 18, characterised in that the sample system or the sample bottle (2) is sealed with an elastomer seal (10) and in that the diffusion seal of the measuring adapter (4) is a cannula (20) for penetrating the seal (10).
21. Device according to one of the claims 4 to 20, characterised in that the sensor device (13) has at least two radiation sources (16).



22. Device according to one of the claims 4 to 21, characterised in that the sensor device (13) has at least two detector devices (17).
23. Device according to one of the claims 4 to 22, characterised in that a coupling device (14, 23; 32) is provided for a coupling of the sensor head (5) to a respective measuring adapter (4).
24. Device according to claim 23, characterised in that the sensor head (5) essentially has the coupling device (14, 23).
25. Device according to one of the claims 4 to 24, characterised in that a device (23; 30, 31) is provided for a defined assignment between the sensor head (5) and the measuring adapter (9).
26. Device according to one of the claims 4 to 25, characterised in that sensor heads (5) with various sensor devices (16, 17) can be coupled to the measuring adapter or adapters (4).
27. Device according to one of the claims 4 to 26, characterised in that a broad-band thermal radiator, LEDs (light-emitting diodes), diode lasers, infrared radiators or UV radiators are provided as radiation source (16).
28. Device according to one of the claims 4 to 27, characterised in that the radiation-permeable cover or disc (15) is formed from lime-soda-glass, boron silicate glass, quartz glass, silicon or sapphire, calcium fluoride ( $\text{CaF}_2$ ), barium fluoride ( $\text{BaF}_2$ ), germanium (Ge) or zinc selenide ( $\text{ZnSe}$ ).





Translator's note:

German page 17, line beginning "Fig. 4 ...", lines 13 - 20, English page 13 last paragraph, line beginning "Fig. 4 ..." and

German Page 20, lines 31 - 34, English page 16, 1<sup>st</sup> paragraph, 2<sup>nd</sup> last sentence "The measuring adapter ..."

These two sections do not make grammatical sense in German. They have been translated as logically as possible.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/20294 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: G01N 21/03,  
C12M 1/34, G01N 33/497

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: MÜLLER, Holger [DE/DE]; Dechant-Wessing-Strasse 1, 45663 Recklinghausen (DE). SCHMALE, Udo [DE/DE]; Oranienstrasse 43, 48429 Rheine (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/03254

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. September 2000 (15.09.2000)

(74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR; Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, RU, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

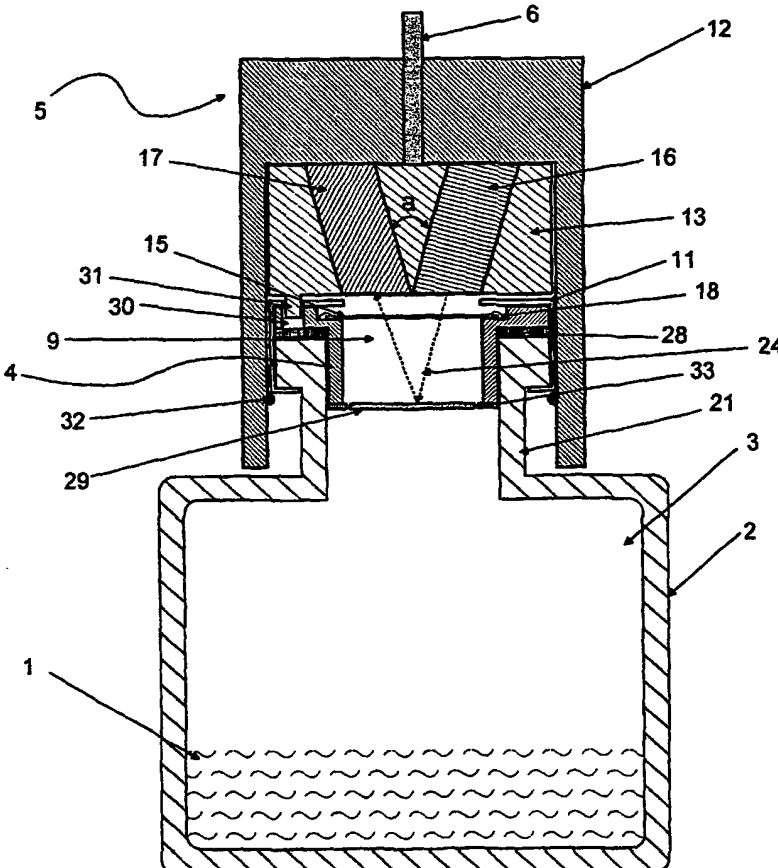
(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:  
199 44 260.6 15. September 1999 (15.09.1999) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE QUANTITATIVE GAS ANALYSIS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR QUANTITATIVEN GASANALYSE



(57) Abstract: The invention relates to a device and a method for the quantitative gas analysis. According to the invention, the gas analysis of a sample atmosphere is carried out by means of a sensor device and by establishing a diffusion seal between the sample atmosphere that is contained in a sample system and a measuring chamber. The gas analysis of the sample atmosphere which is diffused into the measuring chamber is carried out by means of the sensor device. The sensor head (5) can be coupled to the measuring adapter (4). The radiation source (16) and the detector device (17) are fixed to the measuring chamber (9) in a defined orientation. The measuring radiation (24) that is emitted by the radiation source (16) traverses the measuring chamber (9) at least once and is detected by the detector device (17) after said measuring radiation has left the measuring chamber (9).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur quantitativen Gasanalyse, bei dem mittels einer Sensoreinrichtung die Gasanalyse einer Probenatmosphäre durchgeführt wird, indem eine Diffusionsverbindung zwischen der in einem Probensystem enthaltenen Probenatmosphäre und einer Messkammer hergestellt wird und mit der

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/20294 A3

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

27. September 2001

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/03254

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N21/03 C12M1/34 G01N33/497

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 232 839 A (SULLIVAN NADINE M ET AL) 3 August 1993 (1993-08-03)	1,4
A	column 5, line 3 -column 11, line 15; figures	2,3,5-28
Y	WO 94 20013 A (SAHAGEN ARMEN N) 15 September 1994 (1994-09-15)	1,4
	page 14, line 10 -page 22, line 7; figure 1	
A	EP 0 425 587 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 8 May 1991 (1991-05-08)	1-28
	page 5, line 49 -page 7, line 24; figures 1-10	
A	US 4 889 992 A (HOBERMAN MAX) 26 December 1989 (1989-12-26)	1,4
	abstract; figures	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2001

Date of mailing of the international search report

30/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer.

Bosma, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/DE 00/03254

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 905 229 A (BUECHS JOCHEN PROF DR ING) 31 March 1999 (1999-03-31) page 4, line 19 -page 5, line 44; figures ----	1,4
A	WO 97 08337 A (SAWHNEY ROHINI & HF ;UNIPATH LTD (GB)) 6 March 1997 (1997-03-06) page 8, line 9 -page 9, line 4; figure 2 ----	1,4
A	US 4 188 126 A (BOISDE GILBERT ET AL) 12 February 1980 (1980-02-12) abstract; figure 1 ----	1,4
A	US 4 220 715 A (AHNELL JOSEPH E) 2 September 1980 (1980-09-02) abstract; figure 1 -----	1,4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/03254

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5232839	A	03-08-1993	EP 0592728 A	20-04-1994
			AT 155532 T	15-08-1997
			DE 69220949 D	21-08-1997
			DE 69220949 T	12-02-1998
			ES 2108084 T	16-12-1997
WO 9420013	A	15-09-1994	US 5510895 A	23-04-1996
			US 5526112 A	11-06-1996
			EP 0702524 A	27-03-1996
			EP 0692948 A	24-01-1996
			JP 8510829 T	12-11-1996
			JP 8510830 T	12-11-1996
			WO 9420014 A	15-09-1994
			US 5581648 A	03-12-1996
EP 0425587	A	08-05-1991	AT 391371 B	25-09-1990
			AT 114789 A	15-03-1990
			WO 9013663 A	15-11-1990
			AT 106946 T	15-06-1994
			DE 58907854 D	14-07-1994
			JP 2694518 B	24-12-1997
			JP 8205851 A	13-08-1996
			JP 2628406 B	09-07-1997
			JP 4500307 T	23-01-1992
			US 5372936 A	13-12-1994
			US 5217875 A	08-06-1993
			US 5266486 A	30-11-1993
US 4889992	A	26-12-1989	NONE	
EP 0905229	A	31-03-1999	NONE	
WO 9708337	A	06-03-1997	AU 6821996 A	19-03-1997
US 4188126	A	12-02-1980	FR 2390725 A	08-12-1978
			BE 866943 A	01-09-1978
			CH 623419 A	29-05-1981
			DE 2820845 A	23-11-1978
			GB 1593216 A	15-07-1981
			JP 54033774 A	12-03-1979
			NL 7805151 A	15-11-1978
			SE 440402 B	29-07-1985
			SE 7805404 A	14-11-1978
US 4220715	A	02-09-1980	NONE	





# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/03254

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N21/03 C12M1/34 G01N33/497

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N C12M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 232 839 A (SULLIVAN NADINE M ET AL) 3. August 1993 (1993-08-03)	1,4
A	Spalte 5, Zeile 3 -Spalte 11, Zeile 15; Abbildungen	2,3,5-28
Y	WO 94 20013 A (SAHAGEN ARMEN N) 15. September 1994 (1994-09-15)	1,4
	Seite 14, Zeile 10 -Seite 22, Zeile 7; Abbildung 1	
A	EP 0 425 587 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 8. Mai 1991 (1991-05-08)	1-28
	Seite 5, Zeile 49 -Seite 7, Zeile 24; Abbildungen 1-10	
A	US 4 889 992 A (HOBERMAN MAX) 26. Dezember 1989 (1989-12-26)	1,4
	Zusammenfassung; Abbildungen	
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, R

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: iales Aktenzeichen

PCT/DE 00/03254

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 905 229 A (BUECHS JOCHEN PROF DR ING) 31. März 1999 (1999-03-31) Seite 4, Zeile 19 -Seite 5, Zeile 44; Abbildungen ----	1,4
A	WO 97 08337 A (SAWHNEY ROHINI & HF ;UNIPATH LTD (GB)) 6. März 1997 (1997-03-06) Seite 8, Zeile 9 -Seite 9, Zeile 4; Abbildung 2 ----	1,4
A	US 4 188 126 A (BOISDE GILBERT ET AL) 12. Februar 1980 (1980-02-12) Zusammenfassung; Abbildung 1 ----	1,4
A	US 4 220 715 A (AHNELL JOSEPH E) 2. September 1980 (1980-09-02) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	1,4

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen

PCT/DE 00/03254

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5232839 A	03-08-1993	EP 0592728 A AT 155532 T DE 69220949 D DE 69220949 T ES 2108084 T	20-04-1994 15-08-1997 21-08-1997 12-02-1998 16-12-1997
WO 9420013 A	15-09-1994	US 5510895 A US 5526112 A EP 0702524 A EP 0692948 A JP 8510829 T JP 8510830 T WO 9420014 A US 5581648 A	23-04-1996 11-06-1996 27-03-1996 24-01-1996 12-11-1996 12-11-1996 15-09-1994 03-12-1996
EP 0425587 A	08-05-1991	AT 391371 B AT 114789 A WO 9013663 A AT 106946 T DE 58907854 D JP 2694518 B JP 8205851 A JP 2628406 B JP 4500307 T US 5372936 A US 5217875 A US 5266486 A	25-09-1990 15-03-1990 15-11-1990 15-06-1994 14-07-1994 24-12-1997 13-08-1996 09-07-1997 23-01-1992 13-12-1994 08-06-1993 30-11-1993
US 4889992 A	26-12-1989	KEINE	
EP 0905229 A	31-03-1999	KEINE	
WO 9708337 A	06-03-1997	AU 6821996 A	19-03-1997
US 4188126 A	12-02-1980	FR 2390725 A BE 866943 A CH 623419 A DE 2820845 A GB 1593216 A JP 54033774 A NL 7805151 A SE 440402 B SE 7805404 A	08-12-1978 01-09-1978 29-05-1981 23-11-1978 15-07-1981 12-03-1979 15-11-1978 29-07-1985 14-11-1978
US 4220715 A	02-09-1980	KEINE	



**PCT**  
**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL**  
**OF COPIES OF TRANSLATION**  
**OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY**  
**EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

EINGEGANGEN

To:

4. Juli 2002  
 Erl. ....

PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR  
 Mozartstrasse 17  
 80336 München  
 ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 June 2002 (23.06.02)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference ICB-0100WK	
International application No. PCT/DE00/03254	International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)
Applicant MÜLLER, Holger et al	

**1. Transmittal of the translation to the applicant.**

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

**2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.**

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

CA,JP,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

EP,RU

**3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).**

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

**It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.**

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  El Mostafa MOUSSAID  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--



## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4

Translation

Applicant's or agent's file reference ICB-0100(WK)	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/03254	International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	Priority date (day/month/year) 15 September 1999 (15.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 21/03		
Applicant MÜLLER, Holger		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>13</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
	These annexes consist of a total of <u>7</u> sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items:
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 January 2001 (29.01.01)	Date of completion of this report 09 January 2002 (09.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.





## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-24 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 1-39 \_\_\_\_\_, filed with the letter of 14 November 2001 (14.11.2001)
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/12-12/12 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

Continuation of: Box I.5

- 1) The amendments submitted with the letter of 14 November 2001 introduce substantive matter which, contrary to PCT Article 34(2)(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The amendments concerned are as follows:
- 2) The applicant has added the following feature to **Claims 1 and 4**: "the radiation source and/or the detector device are arranged in a sensor head". Three possible arrangements are thereby claimed:
  - (1) The radiation source and the detector device are arranged in a sensor head (Figures 1, 2, 5 and 8).
  - (2) The detector device (and not the radiation source) is arranged in a sensor head (Figure 16).
  - (3) The radiation source (and not the detector device) is arranged in a sensor head.

The last possibility is not disclosed in the application.

- 3) The applicant has deleted the following feature from Claims 5 and 6: "in a measuring adapter that may be fastened to a sample system". However, in the original disclosure this feature is crucial to the function of the invention in light of the technical problem addressed: see page 6, line 33 - page 7, line 2 and all the figures. Deleting this



## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

feature introduces substantive matter that goes beyond the disclosure in the application as filed.

- 4) The back references of **Claims 18 and 20** introduce substantive matter that goes beyond the disclosure in the application as filed:
- In the original disclosure the features of Claim 18 are disclosed only in a specific connection (see Figures 5 and 16) and are inconsistent with the embodiments in Figures 2 and 8, which correspond to Claims 14-17.
  - A similar objection applies to the back reference of Claim 20 to Claims 14-19.
- 5) The above-indicated amendments (for example, deletion of the feature and incorrect back references) have been disregarded in establishing this report, since they go beyond the disclosure in the application as filed (PCT Rule 70.2(c)).



## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2, 6-9, 15, 17, 29-39	YES
	Claims	1, 3-5, 10-14, 16, 18-28	NO
Inventive step (IS)	Claims	6, 15, 17	YES
	Claims	1-5, 7-14, 16, 18-39	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-39	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The following documents are referred to:

- D1: WO-A-94/20013 (SAHAGEN ARMEN N) 15 September 1994  
(1994-09-15)
- D2: US-A-4 889 992 (HOBERMAN MAX) 26 December 1989  
(1989-12-26)
- D3: US-A-5 232 839 (SULLIVAN NADINE M ET AL) 3 August  
1993 (1993-08-03)
- D4: EP-A-0 425 587 (AVL MEDICAL INSTR AG) 8 May 1991  
(1991-05-08)
- D5: EP-A-0 905 229 (BUECHS JOCHEN PROF DR ING) 31  
March 1999 (1999-03-31)
- D6: WO-A-97/08337 (SAWHNEY ROHINI & HF; UNIPATH LTD  
(GB)) 6 March 1997 (1997-03-06)
- D7: US-A-4 188 126 (BOISDE GILBERT ET AL) 12 February  
1980 (1980-02-12)
- D8: US-A-4 220 715 (AHNELL JOSEPH E) 2 September 1980  
(1980-09-02)

- 1) The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(1) because, insofar as it is comprehensible (see Box VIII), the subject matter of Claims 1-5, 7-14, 16 and 18-39 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2) or





does not involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

2) **Independent Claim 1**

2.1) D1, which is considered to represent the closest prior art with respect to the subject matter of Claim 1, discloses (see Figures 1 and 1A and the corresponding description) a process for quantitative gas analysis (see page 21, line 19 - page 22, line 6) in which gas analysis of a sample atmosphere (see page 21, line 19) is performed using a sensor device (see page 21, lines 7-18), a diffusion connection (see page 21, lines 2-6, and Figure 1A) (10) being established between the sample atmosphere contained in a sample system (implicitly present) and a measuring chamber (7) via a measuring adapter (1, 8, 9). A radiation source (4) (an optical waveguide outlet may also be considered a radiation source; see also Claim 21 of the present application, which uses the same principle) and a detector device (5) (an optical waveguide inlet may also be considered a radiation source; see also Claim 22 of the present application, which uses the same principle) are so aligned on the measuring chamber (see Figure 1) that the measuring radiation emitted by the radiation source passes at least once through the measuring chamber (page 21, lines 7-13) and is detected on leaving the measuring chamber by the detector device (page 21, lines 13-18), wherein a sensor head (4, 5, 6) is used which can be coupled to the measuring adapter (see page 19, lines 11-14) and in which the radiation source (4) and the detector device (5) are arranged.

2.2) D2 discloses (see Figures 9 and 12-16 and the



corresponding description) a process for quantitative gas analysis (see column 2, lines 63-67) in which gas analysis of a sample atmosphere (see column 10, lines 38-44) is performed using a sensor device (see Figures 12 and 13 (entire assembly except measuring adapter 118 and sample system 130)), a diffusion connection (see cannula 124 and column 10, lines 38-44) being established between the sample atmosphere contained in a sample system (130) and a measuring chamber (see Figure 16) via a measuring adapter (118). A radiation source (132) and a detector device (134) are so aligned on the measuring chamber (see Figure 10) that the measuring radiation emitted by the radiation source passes at least once through the measuring chamber and is detected on leaving the measuring chamber by the detector device (see Figure 13 and column 10, lines 44-49), wherein a sensor head (132, 134, 84) is used which may be coupled to the measuring adapter (the radiation source and the detector device are coupled to the measuring chamber and the measuring adapter, respectively; see Figure 13) and in which the radiation source and the detector device are arranged (see Figures 12 and 13; the sensor head comprises the radiation source, the detector device and the "carousel" (84)).

2.3) Thus, all the features of Claim 1 are disclosed by D1 and D2 and consequently the subject matter of Claim 1 is not novel.

3) **Dependent Claims 2 and 3**

3.1) Dependent Claims 2 and 3 contain no features which, combined with the features of any claim to which they refer, meet the PCT requirements for



novelty and inventive step. The reasons are as follows:

3.2) The thermostating of the measuring adapter claimed in Claim 2 is a routine process feature which a person skilled in the art would apply according to the circumstances (PCT Article 33(3)).

3.3) The additional feature of Claim 3 is disclosed by D2 (see Figures 10 and 14 and column 2, lines 48-68) and consequently the subject matter of Claim 3 is not novel (PCT Article 33(2)).

4) **Independent Claim 4**

4.1) D1 discloses (see Figures 1, 1A, 11 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis (see page 21, line 19 - page 22, line 6) of a sample atmosphere contained in a sample system (implicitly present) having a measuring adapter (1, 8, 9) containing a measuring chamber (7), an aperture (10) in the measuring chamber wall as a diffusion connection for diffusion of the sample atmosphere into the measuring chamber (page 21, lines 1-6), a radiation source (4) (an optical waveguide outlet may also be considered a radiation source; see also Claim 21 of the present application, which uses the same principle) and a detector device (5) (an optical waveguide inlet may also be considered a radiation source; see also Claim 22 of the present application, which uses the same principle), wherein the measuring chamber is limited by a cover (1) that is permeable to measuring radiation emitted by the radiation source and the radiation source and the detector device are so aligned on the measuring chamber (see Figure 1)



that the measuring radiation emitted by the radiation source is detected by the detector device after passing at least once through the measuring chamber (see page 21, lines 7-18) and the radiation source and the detector device are arranged in a sensor head (4-6) which may be coupled to the measuring adapter (see page 19, lines 11-14).

4.2) D2 discloses (see Figures 9 and 12-16 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis (see column 2, lines 63-67) of a sample atmosphere (see column 10, lines 38-44) contained in a sample system (130) having a measuring adapter (18) containing a measuring chamber (see Figure 16), a cannula (124) as a diffusion connection for diffusion of the sample atmosphere into the measuring chamber (column 10, lines 38-44), a radiation source (132) and a detector device (134), wherein the measuring chamber is limited by a cover (122) that is permeable to measuring radiation emitted by the radiation source and the radiation source and the detector device are so aligned on the measuring chamber (see Figures 10 and 13) that the measuring radiation emitted by the radiation source is detected by the detector device after passing at least once through the measuring chamber (see Figure 13 and column 10, lines 44-49) and the radiation source and the detector device are arranged in a sensor head (see Figure 9, 'carousel' 84) which may be coupled to the measuring adapter (see Figure 13 and column 10, lines 43-49).

4.3) Thus, all the features of Claim 4 are disclosed by D1 and D2 and consequently the subject matter of Claim 4 is not novel.





5) **Dependent Claims 5, 7-14, 16 and 18-39**

5.1) Dependent Claims 5, 7-14, 16 and 18-39 contain no features which, combined with the features of any claim to which they refer, meet the PCT requirements for novelty and inventive step. The reasons are as follows:

5.2) **Claims 5, 10-14, 16 and 18-28**

The additional features of Claims 5, 10-14, 16 and 18-28 are described in D1 and/or D2 and are therefore likewise not novel (PCT Article 33(2)):

- Claim 5:           see D1, Figure 11A  
                  see D2, Figure 14
- Claim 10:         see D2, Figure 15, snap-on device  
                  (128)
- Claims 11-12:    see D2, Figure 15, cannula (124)
- Claim 13:         see D1, Figure 1A, apertures (10)
- Claim 14:         see D1, Figure 1, reflector (8)
- Claim 16:         see D1, page 20, lines 23-26
- Claims 18-20:    see D2, Figures 13 and 16
- Claims 21-22:    see D1, Figure 1, waveguides (4-5)
- Claims 23-24:    see D1, Figure 6 and page 35,  
                  lines 5-12
- Claims 25-26:    see D1, Figure 1 ('liner' 6) and  
                  page 19, lines 11-14
- Claim 27:         see D1, page 23, lines 2-9  
                  see D2, Figure 13, "IR-source"  
                  132
- Claim 28:         see D1, page 15, lines 10-25.

5.3) **Claims 7-9**



The additional features of Claims 7-9 merely represent further obvious possible applications of the devices disclosed in D1 or D2 (PCT Article 33(3)).

**5.4) Dependent Claims 29-39**

5.4.1) D1 discloses a measuring system from which the subject matter of Claim 29 differs only in that the measuring adapter has a universal connection for various sample systems. The problem addressed by the present invention may therefore be seen to consist in providing a simple coupling between a device for quantitative gas analysis and various sample systems.

However, this feature has already been provided for the same purpose in a similar measuring system: cf. D3, in particular Figure 3, in which the measuring adapter (15-16, 21-22) has a universal connection (16) for various sample vials (see column 5, lines 3-21). To achieve the same purpose in a measuring system as per D3, a person skilled in the art could simply apply the feature having the corresponding effect to the subject matter of D1, thereby achieving a measuring system as per Claim 29 without inventive input. The subject matter of Claim 29 therefore does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

5.4.2) The additional features of Claims 30-39 merely represent further obvious possible applications of the devices disclosed in D1 or D3 (PCT Article 33(3)).

**6) Claims 6, 15 and 17**



6.1) D1 discloses (see Figures 1, 1A, 11 and the corresponding description) a device for quantitative gas analysis: see Box V, 4.1 above.

6.2) D2 discloses (see Figures 9 and 12-16 and the corresponding description) a device for quantitative gas analysis: see Box V, 4.2 above.

6.3) D3 discloses (see Figure 3 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis of a gas contained in a sample system (10) having a measuring adapter (15-16, 21-22), a cannula (22) and an electronic sensor (27) that measures pressure change in the sample system.

6.4) D4 discloses (see Figure 4 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis of a sample atmosphere (6) contained in a sample system (1) having a measuring adapter (23), a cannula (24) and a measuring chamber (see Figure 4). An 'optode' (3) is arranged in the measuring chamber to detect concentration change and the radiation source and the detector device (8) allocated are coupled directly on the other side of the measuring chamber wall.

6.5) D5 discloses (see Figure 3B and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis of a sample atmosphere (7) contained in a sample system (28) having a measuring adapter (17, 26), a cover (26) and an optoelectronic sensor coupled to the cover. An indicator layer that changes in relation to gas concentration is present on the other side of the cover.



6.6) D6 discloses (see Figure 2 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis of a sample atmosphere (203) contained in a sample system (114) having a measuring adapter (115, 206) and a cannula (202) for diffusion of the sample atmosphere into an external 'electronic nose' (120).

6.7) D7 discloses (see Figure 1 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis of a fluid having a measuring adapter (2, 16, M2), an aperture (20) in the measuring chamber as a diffusion connection, a measuring chamber (22), a radiation source (4) and a detector device (8) arranged in a fixed manner on the measuring adapter.

6.8) D8 discloses (see Figure 1 and the corresponding description) a device for the quantitative gas analysis of a sample atmosphere (3) contained in a sample system (1) having a measuring adapter (7, 8, 14) and a cannula (7) for diffusion of the sample atmosphere directly into an external 'analyser' (10).

6.9) None of the citations in the international search report discloses a device for quantitative gas analysis having the features of device Claims 6, 15 or 17, wherein:

(1) the radiation source is contained in the measuring adapter (Claim 6) or

(2) the measuring adapter has a reflective measuring chamber wall which reflects the measuring radiation towards the detector device





after said radiation has passed through the measuring chamber and which has an aperture as a diffusion connection for diffusing the sample atmosphere from the sample system into the measuring chamber (Claims 15 and 17).

6.10) Consequently, Claims 6, 15 and 17 satisfy the requirements of PCT Article 33(2) and (3).



## VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Pursuant to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description should have cited D1, D2 and D3 and briefly outlined the relevant prior art disclosed therein.



## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 1) The claims are inconsistent with the requirement for clarity (PCT Article 6). The reasons are as follows:
- 2) **Claim 4** claims a radiation-permeable cover that limits the measuring chamber. The mutual arrangement of the cover and the radiation source or detector device and thus also the scope of the claim are unclear: does "the measuring chamber [contain] a first radiation-permeable cover at the point of entrance of the measuring radiation into the measuring chamber" (page 7, lines 22-25 of the present application) or is the cover arranged elsewhere in the measuring chamber?
- 3) It is not clear from the wording of **Claims 5-6** whether the measuring adapter indicated ("in a ... measuring adapter") is the measuring adapter already defined in Claim 4 or a further measuring adapter.
- 4) In Claim 4 the radiation source is defined as a constituent part of the sensor head, which may be coupled to the measuring adapter (page 27, lines 7-10). However, in **Claim 6** the radiation source is defined as a constituent part of the measuring adapter (page 27, lines 28-30). Owing to this inconsistency, the definition of the matter for which protection is sought is unclear.
- 5) It is not clear from the wording of **Claims 11-13** whether the diffusion connection indicated is the



## VIII. Certain observations on the international application

diffusion connection already defined in Claim 4 or a further diffusion connection.

- 6) The feature "the second cover" in Claim 18 has not been previously defined.
- 7) Claim 29 refers back *inter alia* to Claims 12-13, in which specific diffusion connections have been defined. However, Claims 36-39 also define diffusion connections, which leads to inconsistency, since Claims 36-39 refer back to Claim 29. The back reference of Claim 29 is therefore unclear.

